

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Cambios bioeléctricos en el cerebro de esquizofrénicos  
durante la presentación de caras neutras**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Alfonso de la Vega Castelo**

DIRECTOR

**Tomás Ortiz Alonso**

**Madrid, 2017**

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Psiquiatría

Programa de Doctorado

Investigación en ciencias Médico-Quirúrgicas



**CAMBIOS BIOELÉCTRICOS EN EL CEREBRO DE  
ESQUIZOFRÉNICOS DURANTE LA PRESENTACIÓN DE CARAS  
NEUTRAS**

TESIS DOCTORAL

Autor: Alfonso Javier De la Vega Castelo

Director de tesis: Tomás Ortiz Alonso

Madrid, 2015

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Psiquiatría

Programa de Doctorado

Investigación en ciencias Médico-Quirúrgicas



**CAMBIOS BIOELÉCTRICOS EN EL CEREBRO DE  
ESQUIZOFRÉNICOS DURANTE LA PRESENTACIÓN DE CARAS  
NEUTRAS**

TESIS DOCTORAL

Autor: Alfonso Javier De la Vega Castelo

Director de tesis: Tomás Ortiz Alonso

Madrid, 2015

## **Dedicatoria y Agradecimientos**

Al Profesor Tomás Ortiz Alonso, por su magistral dirección, sabios consejos, cercanía y calidad humana.

A mi novia Sandra, compañera de mi vida, por su amor, paciencia y apoyo en todo momento.

A mi futuro hijo.

A los mejores abuelos del mundo: mi abuelo Javier y mi abuela Tina por su cariño y apoyo durante toda mi vida.

A mi abuelo Alfonso y abuela María (in memoriam).

A mi madre y a mi padre por haberme dado la vida, por su cariño y por estar siempre a mi lado.

A mi hermana por sus consejos de doctora en psicología y sus libros prestados.

A mis tíos Eugenia, María, Juan Francisco y Ana. Al resto de mi familia y amigos.

A Elena Ortiz por sus explicaciones acerca de los programas Loreta y Neuronic. A Chuck Simmons por sus consejos en la traducción al inglés.

## **Abreviaturas y Acrónimos**

ERP: componente de los potenciales evocados (Event Related Potentials). Cuando hablamos de potenciales evocados se trata de la actividad eléctrica del cerebro como respuesta a un estímulo físico controlado. Dichos estímulos pueden ser auditivos, visuales, etc. y van orientados a estudiar científicamente la actividad intrínseca cerebral como resultado de la presentación de dichos estímulos en el contexto de un estudio electroencefalográfico.

N170: componente ERP u onda negativa que aparece alrededor de los 170 milisegundos (ventana temporal de 150-200 milisegundos) después de la presentación del estímulo de caras.

P250: componente ERP u onda positiva que aparece alrededor de los 250 milisegundos (ventana temporal de 200-250 milisegundos) después de la presentación del estímulo de caras.

N250: componente ERP u onda negativa que aparece alrededor de los 280 milisegundos (ventana temporal de 250-300 milisegundos) después de la presentación del estímulo de caras.

## **Índice paginado**

### **1. Resumen** pág. 8-18.

### **2. Introducción** pág. 19-41.

2.1. La esquizofrenia, pág. 19.

2.2. Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia, pág. 28.

2.3. Potenciales Evocados y esquizofrenia, pág. 34.

### **3. Justificación objetivos e hipótesis** pág. 42-26.

3.1. Justificación, pág. 42.

3.2. Objetivos, pág. 44.

3.3. Hipótesis, pág. 45.

### **4. Material y Método** pág. 47-55.

4.1. Sujetos, pág. 47.

4.2. Ética y deontología, pág. 49.

4.3. Estímulos, pág. 50.

4.4. Metodología, pág. 50.

4.5. Pruebas Electrofisiológicas, pág. 51.

4.6. Localización de fuentes, pág. 53.

4.7. Análisis estadístico, pág. 54.

## **5. Resultados** pág. 56-90.

### **A) Primer estudio o comparación de las ondas N170, P250 y N250 en 45 sujetos sanos:**

#### 5.1. Morfología de las ondas, pág. 56.

Figura 1.

#### 5.2. Latencias de los ERP, pág. 58.

Tabla 1.

#### 5.3. Medias de la localización de fuentes, pág. 59.

##### 5.3.1. Para los estímulos de pares de caras iguales, pág. 59.

Tabla 2, Figura 2.

##### 5.3.2. Para los estímulos de pares de caras diferentes, pág. 62.

Tabla 3, Figura 3.

#### 5.4. Diferencias de la localización de fuentes, pág. 65.

Tabla 4, Figura 4.1, Figura 4.2, Figura 4.3.

### **B) Segundo estudio o análisis de las ondas N170, P250 y N250 comparando los pacientes esquizofrénicos y los sujetos controles:**

#### 5.5. Morfología de las ondas, pág. 70.

Figura 5. Figura 6.

#### 5.6. Latencias de los ERP, pág. 73.

Tabla 5.

#### 5.7. Medias de la localización de fuentes, pág. 74.

##### 5.7.1. Para los estímulos de pares de caras iguales, pág. 74.

Tabla 6.1, Tabla 6.2, Figura 7.1.

##### 5.7.2. Para los estímulos de pares de caras diferentes, pág. 79.

Tabla 6.3, Tabla 6.4, Figura 7.2.

#### 5.8. Diferencias de la localización de fuentes, pág. 84.

Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2, Figura 8.3.

## **6. Discusión** pág. 91-133.

- 6.1. Discusión de los resultados del primer estudio con 45 sujetos sanos: modulación de las ondas N170, P250 y N250 mediante expresiones faciales neutras, pág. 91.
- 6.2. Discusión de los resultados del segundo estudio de esta tesis acerca de los pacientes esquizofrénicos, los sujetos sanos controles y su análisis comparativo: modulación de las ondas N170, P250 y N250 mediante expresiones faciales neutras, pág. 108.

## **7. Conclusiones** pág. 134-140.

## **8. Bibliografía** pág.141-159.



## 1. Resumen

Desde la antigüedad clásica se ha intentado buscar una causa lógica al comportamiento de los pacientes psicóticos. En dicho anhelo por encontrar una explicación racional al comportamiento bizarro de ciertos pacientes, se ha recurrido a diferentes métodos: desde el estudio de los sueños y las curas de Asclepion (o *asklepieion*, del griego Ἀσκληπιεῖον) consagrado al dios Asclepio y su serpiente arquetípica, representación clásica del inconsciente, pasando por la demencia precoz de Kraepelin o el simbolismo del inconsciente colectivo de Jung. Por consiguiente, desde el nacimiento del método científico en la antigüedad clásica hasta la actualidad científica de nuestros días han existido y existen todavía hoy multitud de tentativas para dar una respuesta científica adecuada a dichos comportamientos inusuales. Asimismo, muchos estudios intentan analizar las relaciones interpersonales entre dichos pacientes denominados en la ciencia moderna con el término de “esquizofrénicos”. No cabe duda que el proceso de reconocimiento de caras de sus semejantes juega un rol principal en el establecimiento de dichas relaciones interpersonales, siendo válida esta afirmación tanto para sujetos sanos como para pacientes esquizofrénicos.

El núcleo de esta tesis es el estudio de los cambios eléctricos cerebrales en pacientes esquizofrénicos, comparados con sujetos controles sanos, para intentar dilucidar si existen alteraciones en la actividad cerebral durante la presentación de estímulos de pares de caras humanas neutras. Se han elegido a propósito caras emocionalmente neutras para evitar precisamente cualquier interferencia secundaria al aspecto emocional de dichas caras humanas. Hemos intentado dar respuesta a la cuestión de si los pacientes esquizofrénicos reaccionan más tardíamente al estímulo de caras neutras en comparación con los sujetos sanos controles. Asimismo he llevado a cabo un análisis exhaustivo y pormenorizado de las posibles diferencias

anatómicas de activación de núcleos cerebrales ante el estímulo de caras, comparando pacientes esquizofrénicos con controles sanos, con un resultado espectacular en tanto en cuanto al número de diferencias como a la localización de dichas disimilitudes. Para ello me he servido de la formidable oportunidad de estudio que ofrece una herramienta científica de primera magnitud como es el electroencefalograma. Gracias a ello he podido estudiar los componentes de los potenciales evocados (Event Related Potentials o ERP) N170, P250 y N250. Cuando hablamos de potenciales evocados se trata de la actividad eléctrica del cerebro como respuesta a un estímulo físico controlado. Dichos estímulos pueden ser auditivos, visuales, etc. y van orientados a estudiar científicamente la actividad eléctrica intrínseca cerebral como resultado de la presentación de dichos estímulos en el contexto de un estudio electroencefalográfico. He utilizado potenciales evocados visuales, utilizando para ello estímulos de pares de caras iguales y diferentes, emocionalmente neutras.

Los potenciales evocados o ERP (Event Related Potentials) durante la percepción de caras han sido ampliamente estudiados, encontrándose grandes cambios en el componente N170, la onda negativa que aparece en torno a los 170 milisegundos. Algunos estudios distinguen tres estadios iniciales en el reconocimiento de caras: reconocimiento sensorial durante los primeros 170 milisegundos, reconocimiento perceptivo entre los 200 y 250 milisegundos y procesamiento cognitivo de caras en torno a los 250-300 milisegundos. Otros estudios sugieren que este proceso de reconocimiento de caras pasa por dos estadios: un estadio inicial de categorización de caras y otro posterior en el tiempo que en el cual se extrae la identidad de la cara del individuo. A pesar de ello, las bases neurobiológicas de estos procesos actualmente continúan sin esclarecerse del todo.

No hay estudios comparando la percepción de pares de caras neutras, idénticas o diferentes, examinando los cambios cerebrales que acompañan la percepción de la segunda cara cuando la primera cara es idéntica o diferente, *en sujetos sanos*. Para ello hemos realizado un primer estudio transversal, descriptivo y analítico con sujetos adultos sanos. En dicho estudio buscamos la existencia o no de diferencias intra-grupo en sujetos sanos, entre las ondas N170, P250 y N250, tanto en su localización anatómica, como en sus respectivas relaciones funcionales, así como en sus latencias y configuraciones en 45 sujetos adultos normales durante una experiencia que consistía en una secuencia mixta de pares de caras humanas neutras, idénticas o diferentes. En este primer estudio encontramos tres claros componentes diferentes en la identificación de pares de caras neutras, las ondas N170, P250 y N250, que mostraron latencias similares y estuvieron asociados con estructuras corticales posteriores. La N170 es una onda negativa que aparece en torno a los 170 milisegundos inmediatamente posteriores a la presentación de la imagen (ventana temporal de 150-200ms), la P250 es una onda positiva que aparece algo posterior en el tiempo, en torno a los 250 milisegundos (ventana temporal de 200-250ms) y por último la N250 es una onda negativa alrededor de los 280 milisegundos (ventana temporal de 250-300ms).

Las diferencias significativas en la identificación de la segunda cara de los pares de caras diferentes, mostraba diferencias corticales asociadas con la temprana N170 en áreas parietales y con la tardía P250 en áreas frontales. Nosotros hallamos que la N170 en respuesta a la primera cara estaba localizada en el hemisferio derecho, mientras que la P250 asociada a la segunda cara se localizaba en el hemisferio izquierdo. Sin embargo la N250 en respuesta a la segunda cara se centró en el hemisferio derecho. Como veremos más adelante en el segundo estudio, este no fue el caso de los pacientes esquizofrénicos pues dicha onda N250 presentaría un predominio izquierdo o bilateral, implicando alteraciones en dicho reconocimiento de la segunda cara. Dicho

primer estudio se centró únicamente en sujetos sanos.

Los resultados de este primer estudio nos llevaron a formular una hipótesis de trabajo en relación con el procesamiento asimétrico principalmente del hemisferio izquierdo en pacientes esquizofrénicos. No encontramos estudios que comparasen los cambios cerebrales que acompañan la percepción de la segunda cara cuando la primera cara es igual o diferente, mediante potenciales evocados bioeléctricos, en controles sanos y pacientes esquizofrénicos. Esto nos llevó al segundo estudio en el que buscamos la existencia o no de diferencias inter-grupo en la actividad cerebral EEG, centrada en N170, P250 y N250, mientras se les presentaban secuencias de pares de caras humanas neutras, iguales o diferentes. El objetivo sería por un lado dilucidar si los esquizofrénicos reaccionan con retraso a la presentación de estímulos de caras humanas neutras, iguales y diferentes y, por otro lado, estudiar las diferencias neurofuncionales que pudieran esclarecer el funcionamiento intrínseco del cerebro de dichos pacientes esquizofrénicos durante el procesamiento y reconocimiento de caras humanas neutras.

Para lograr dichos objetivos, hemos desarrollado dicho segundo estudio, transversal descriptivo y analítico, con 13 pacientes esquizofrénicos adultos, presentando un primer episodio psicótico, versus 20 sujetos adultos sanos controles. El experimento consistió en una secuencia mixta de pares de caras humanas idénticas o diferentes con expresiones neutras. En respuesta a los estímulos, los potenciales cerebrales evocados fueron asociados con una onda negativa (N170), seguida de una onda positiva (P250), y finalmente una onda negativa (N250) muy definida en los sujetos controles durante la segunda cara de pares de caras diferentes pero muy acentuada en los pacientes esquizofrénicos en la primera cara de pares de caras diferentes. Las latencias y configuraciones de dichos componentes ERP fueron similares para las respuestas

cerebrales en ambos grupos sin diferencias significativas. Por consiguiente el cerebro de dichos pacientes esquizofrénicos no respondería con retraso a los estímulos de caras neutras, en comparación con los sujetos controles. Las ondas N170, P250 y N250, tanto en la primera como en la segunda cara, mostraron en general una predominancia del hemisferio izquierdo en los pacientes esquizofrénicos. En la onda N170, tanto en la primera como en la segunda cara, encontramos importante actividad temporal derecha (vía ventral) en los sujetos controles, mientras que en los pacientes esquizofrénicos dicha actividad fue localizada principalmente en áreas izquierdas (frontales, temporales, occipitales o parietales), con la excepción de la primera cara de pares de caras iguales y la segunda cara de pares de caras diferentes que mostraron una actividad temporal derecha similar a los sujetos controles. La onda P250 se mostró en localizaciones anatómicas similares para ambos grupos, pacientes esquizofrénicos y sujetos controles, durante la presentación de la primera cara de pares de caras idénticas y durante la presentación de la segunda cara de pares de caras diferentes, pero mostró una predominancia izquierda en los pacientes esquizofrénicos para las dos otras condiciones. La onda N250 presentó una predominancia izquierda en los pacientes esquizofrénicos para todas las condiciones. De manera general, la proyección de máxima actividad fue localizada en amplias áreas posteriores derechas en los sujetos controles mientras que en los pacientes esquizofrénicos la máxima actividad se extendió a zonas frontales y del hemisferio izquierdo. Las diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos se dieron principalmente en áreas parietales y frontales izquierdas. En dichos pacientes esquizofrénicos se dio una activación anormal de áreas parietales y frontales involucradas en los procesos de atención, hecho que podría ser interpretado como un fallo en la memoria de trabajo. Por el contrario, en los sujetos controles dicha actividad predominó en áreas posteriores implicadas en la atención espacial. Este hecho podría explicar algunas de las dificultades que presentan los pacientes esquizofrénicos durante el procesamiento cognitivo de caras humanas neutras, que podría requerir un esfuerzo adicional en dichos pacientes en comparación con los sujetos control. Todo ello podría explicar el fundamento de algunas

dificultades en el establecimiento de relaciones humanas normales en algunos de estos pacientes esquizofrénicos y abre una vía importante de investigación en psiquiatría.

## 1. Summary

Since classic antiquity, a logical cause for the behavior of psychotic patients has attempted to be found. In this desire to find a rational explanation for the bizarre behavior of certain patients, different methods have been used: from the study of dreams and the cures of Asclepion (or Asklepieion, from the Greek Ἀσκληπιεῖον) consecrated to the god Asclepio and his archetypal snake, to the early dementia of Kraepelin or the symbolism of the collective sub-conscious of Jung. Thus, from the birth of the scientific method of classic antiquity to the current science of our times a multitude of attempts have existed and still exist in order to give an adequate scientific response to these unusual behaviors. At the same time, many studies try to analyze the interpersonal relationships between those patients classified by modern science with the term “schizophrenic”. There is no doubt that the process of recognition of the faces of their equals plays a principal role in the establishment of those interpersonal relationships, this statement being valid for healthy as well as for schizophrenic patients.

The core of this dissertation is the study of the electrical changes in the brain in schizophrenic patients, as compared with healthy, control subjects, in order to try to clarify whether or not alterations exist in cerebral activity during the presentation of stimuli of pairs of neutral human faces. Emotionally neutral faces have purposely been chosen to specifically avoid any secondary interference whatsoever due to the emotional aspect of those human faces. We have attempted to answer the question of whether schizophrenic patients react later or not to the stimulus of neutral faces in comparison to the healthy, control subjects. At the same time, I have carried out a thorough and detailed analysis of the possible anatomical differences of the activation of cerebral areas before the stimulus of faces, comparing schizophrenic patients with

healthy controls, with a spectacular result when referring to the number of differences such as the localization of those dissimilarities. To do this, I have taken advantage of the significant study opportunity that a scientific tool of the first magnitude offers: the electroencephalogram. Thanks to it, I have been able to study the components of the N170, P250 and N250 evoked potentials (Event Related Potentials, or ERP). When we speak of evoked potentials, this means the electrical activity of the brain as a response to a controlled physical stimulus. These stimuli can be auditory, visual, etc., and are oriented to scientifically study the intrinsic, electrical activity of the brain as a result of the presentation of those stimuli in the context of an electroencephalographic study. I have used visual, evoked potentials, by using stimuli of pairs of emotionally neutral, equal and different faces.

The evoked potentials, or ERP (Event Related Potentials), have been widely studied during the perception of faces, finding great changes in the N170 component, the negative wave that appears at around 170 milliseconds. Some studies distinguish three initial stages in the recognition of faces: sensorial recognition during the first 170 milliseconds, perceptive recognition at about 200 to 250 milliseconds and cognitive processing of faces at about 250-300 milliseconds. Other studies suggest that this process of face recognition passes through two stages: an initial stage of face categorization and another subsequent one in the time in which the identity of the individual's face is determined. Despite this, the neurobiological bases of these processes currently remain unclear.

There are no studies comparing the perception of pairs of neutral faces, whether identical or different, by examining the cerebral changes that accompany the perception of the second face when the first face is identical or different, in healthy subjects. To do this, we have carried out a



first transversal, descriptive and analytical study with healthy, adult subjects. In this study the existence or not of intra-group differences in healthy subjects, between waves N170, P250 and N250 have been searched for, both in their anatomical localization and in their respective functional relations, as well as in their latencies and configurations, in 45 normal adult subjects during an experience that consisted of a mixed sequence of pairs of neutral, identical and different human faces. In this first study, three clear, different components were found in the identification of pairs of neutral faces, waves N170, P250 and N250, which showed similar latencies and were associated with posterior cortical structures. N170 is a negative wave that appears at about the 170 milliseconds immediately after the presentation of the image (time-window of 150-200ms), P250 is a positive wave that appears somewhat later in time, at about 250 milliseconds (time-window of 200-250ms) and, lastly, N250 is a negative wave at about 280 milliseconds (time-window of 250-300ms).

The significant differences in the identification of the second face of the pairs of different faces showed cortical differences associated with the early N170 in parietal areas and with the late P250 in frontal areas. We found that N170, in response to the first face, was localized in the right hemisphere, while P250, associated with the second face, was located in the left hemisphere. Nevertheless, N250, in response to the second face, was concentrated in the right hemisphere. As shall be seen later in the second study, this was not the case of schizophrenic patients, in which wave N250 would present a left or bilateral predominance, implying alterations in this recognition of the second face. This first study concentrated only on healthy subjects.

The results of this first study led us to formulate a working hypothesis in relation to the

asymmetric processing principally of the left hemisphere in schizophrenic patients. We did not find studies that compared the cerebral changes that accompany the perception of the second face when the first face is equal or different, by means of bioelectric evoked potentials, in healthy controls or schizophrenic patients. This led us to the second study in which we searched for the existence or not of inter-group differences in EEG cerebral activity, centered in N170, P250 and N250, while sequences of pairs of neutral, equal and different human faces were presented to them. The goal would be, on the one hand, to clarify whether or not schizophrenics react to the presentation of stimuli of neutral, equal and different human faces with a delay and, on the other hand, to study the neuro-functional differences that could clarify the intrinsic functioning of the brain in these schizophrenic patients during the processing and recognition of neutral human faces.

To achieve these objectives, the aforementioned second transversal, descriptive and analytical study has been developed using 13 adult, schizophrenic patients presenting a first psychotic episode versus 20 healthy, adult control subjects. The experiment consisted of a mixed sequence of pairs of identical or different human faces with neutral expressions. In response to the stimuli, the evoked cerebral potentials were associated with a negative wave (N170), followed by a positive wave (P250) and, finally, a negative wave (N250) very defined in the control subjects during the second face of pairs of different faces, but very accentuated in schizophrenic patients in the first face of pairs of different faces. The latencies and configurations of these ERP components were similar to those cerebral responses in both groups without significant differences. Thus, the brain of the schizophrenic patients would not respond with a delay to the stimuli of neutral faces, in comparison with the control subjects. Waves N170, P250 and N250, in the first as well as in the second face, showed, in general, a predominance of the left hemisphere in the schizophrenic patients. In the N170 wave, in the first

as well as in the second face, we found important, right (via ventral) temporal activity in the control subjects, while in the schizophrenic patients this activity was principally localized in left (frontal, temporal, occipital and parietal) areas, with the exception of the first face of pairs of equal faces and in the second face of pairs of different faces, which displayed a right, temporal activity similar to the control subjects. Wave P250 was seen in anatomical, similar localizations for both groups, healthy controls and schizophrenic patients, during the presentation of the first face of pairs of identical faces and during the presentation of the second face of pairs of different faces, but it showed a left predominance in the schizophrenic patients for the other two conditions. Wave N250 presented a left predominance in the schizophrenic patients for all of the conditions. In a general fashion, the projection of maximal activity was localized in ample, right posterior areas in the control subjects, while in the schizophrenic patients the maximum activity extended to frontal zones and of the left hemisphere. The differences in favor of the schizophrenic patients were principally seen in left parietal and frontal areas. In these schizophrenic patients, an abnormal activation was seen of the parietal and frontal areas involved in the processes of attention, a fact that could be interpreted as a failure in the working memory. On the other hand, this activity predominated in the posterior areas involved in spatial attention in the control subjects. This fact could explain some of the difficulties that schizophrenic patients present during the cognitive processing of neutral human faces, which could require an additional effort in these patients, in comparison with the control subjects. All of this could explain the foundation of some of the difficulties in the establishing of normal human relationships in some of these schizophrenic patients, and it opens an important path of investigation in Psychiatry.

### **Keywords**

**N170, P250, N250, neutral faces, ERPs, schizophrenia, perception.**

## 2. Introducción

### 2.1 La esquizofrenia

Desde la antigüedad clásica se ha intentado buscar una causa lógica al comportamiento de los pacientes psicóticos. En dicho anhelo por encontrar una explicación racional al comportamiento bizarro de ciertos pacientes, se ha recurrido a diferentes métodos: desde el estudio de los sueños y las curas de Asclepion (o *asklepieion*, del griego Ἀσκληπιεῖον) consagrado al dios Asclepio y su serpiente arquetípica, representación clásica del inconsciente pasando por la demencia precoz de Kraepelin o el simbolismo del inconsciente colectivo de Jung. Por consiguiente, desde el nacimiento del método científico en la antigüedad clásica hasta la actualidad científica de nuestros días han existido y existen todavía hoy multitud de tentativas para dar una respuesta científica adecuada a dichos comportamientos inusuales. Asimismo, muchos estudios intentan analizar las relaciones interpersonales entre dichos pacientes denominados en la ciencia moderna con el término de “esquizofrénicos”. No cabe duda que el proceso de reconocimiento de caras de sus semejantes juega un rol principal en el establecimiento de dichas relaciones interpersonales, siendo válida esta afirmación tanto para sujetos sanos como para pacientes esquizofrénicos.

Las alteraciones de la mente humana han fascinado a científicos y filósofos de todos los tiempos. El filósofo prusiano Immanuel Kant ya realizó un esfuerzo clasificatorio en su *Ensayo de las enfermedades de la cabeza*, en tiempos de la Ilustración. Haslam, director de un hospital británico, en 1809 describió por primera vez en la ciencia moderna los síntomas de la esquizofrenia en su obra *Observation on Madness and Melancholy*. En la misma época, entre

1801 y 1809 Pinel, médico francés, describió varios casos de esquizofrenia. A su vez Morel, médico de una institución francesa, en 1852 fue el primero en describir la esquizofrenia empleando el término de “demencia precoz”, para referirse a la pérdida temporal o prematura de la mente.

A finales del siglo XIX, entre 1898 y 1899, el psiquiatra alemán Emil Kraepelin unificó los síntomas de la hebefrenia, descrita con anterioridad por Hecker en 1871, la catatonia, ya estudiada entre 1863 y 1874 por Kahlbaum, y la paranoia, las tres bajo el nombre de “demencia precoz”(*dementia praecox*). Kraepelin nos dejó un sistema nosológico homogéneo, pionero de la moderna clasificación psiquiátrica. Además postuló que las enfermedades psiquiátricas estarían causadas principalmente por trastornos biológicos y genéticos, sirviendo de precursor de la genética y farmacología aplicadas a la psiquiatría moderna. Jaspers, filósofo existencialista y psiquiatra alemán que trabajó en el mismo hospital de Heidelberg en el que trabajara unos años antes el propio Kraepelin, publicó en 1913 su obra *Psicopatología general*.

Ya en el siglo XX, el psiquiatra suizo Eulen Bleuler introdujo el término moderno de *esquizofrenia* en el sentido de “escisión de la mente” (del griego σχίζειν, escindir y φρήν, mente). Su compatriota y contemporáneo, el eminente psiquiatra Carl Jung realizó un análisis comparativo entre los diferentes mitos, culturas y religiones y, mediante su “método sintético”, intentó dar un sentido a las fantasías de sus pacientes psicóticos mediante la descripción minuciosa de los arquetipos universales del inconsciente colectivo y el análisis riguroso de los sueños. Por poner un ejemplo otorgó una aplicación terapéutica a los mandalas. Qué duda cabe que los seres fantásticos y animales mitológicos pueblan y han poblado la cultura y la historia desde los albores de la humanidad. Desde los tótem e ídolos animistas, pasando por los

descubrimientos arqueológicos de los animales fantásticos de las puertas de la antigua ciudad de Babilonia, la esfinge y los dioses venerados en el antiguo Egipto tales como Horus, héroe solar por antonomasia, Apis, Anubis, etc, que poseían características zoomórficas y antropomórficas irreales. En la cultura clásica existen también multitud de seres mitológicos fantásticos como son harpías, caballos alados (Pegaso), sirenas, centauros, hipogrifos a los que nuestra conciencia está habituada debido a que pertenecen a nuestro acervo cultural pero que, si las analizamos detenidamente, dichas figuras fantásticas y oníricas podrían ser calificadas de psicóticas o, al menos delirantes.

Jung habla de que en la Alquimia medieval habría contenidos del inconsciente colectivo que aflorarían a la conciencia siendo proyectados al *opus alchimicum*, lo que explicaría la gran diversidad de *lapis* en el *opus philosophorum*, pues cada alquimista proyectaría sus propias imágenes fantásticas del inconsciente. Podríamos considerar por lo tanto que la obra alquímica sería un método arcaico de tratamiento psicológico, consciente o inconsciente, motivado por un anhelo de búsqueda de la perfección individual que los propios alquimistas denominarían “piedra filosofal” o “inmortalidad”. Pienso que lo que realmente estarían haciendo es perfeccionar su psique mediante el crisol de las transformaciones químicas en sus laboratorios.

Jung afirmó literalmente que el *descensus ad inferos* representado en el Fausto de Goethe, consciente o inconscientemente podría significar un *opus alchymicum* y que la problemática de los opuestos invocada desde las sombras (del inconsciente) representa en la alquimia un papel importante y decisivo, puesto que es esa problemática la que, en el curso de la obra, termina por conducir a la unión de los opuestos en la forma arquetípica de *Hierosgamos*, esto es, de las “bodas alquímicas”. En estas bodas los supremos opuestos, en la forma de lo masculino y de lo

femenino (como en el Yang y el Ying chinos), se funden en una unidad que ya no tiene oposición alguna y que por lo tanto es incorruptible (de nuevo aparecerían veladas alusiones al concepto de inmortalidad). Mientras el alquimista, en su laboratorio, trabajaba en la obra, se encontraba en una condición psíquica favorable. En efecto, afirma Jung, mientras ocurría así, el alquimista no tenía ninguna ocasión de identificarse con los arquetipos que surgían, puesto que todos eran proyectados en la materia química. Dichos arquetipos universales del inconsciente colectivo, por su carácter numinoso atraerían contenidos de la consciencia, provocando imágenes mitológicas y fantásticas de aspecto irreal tales como seres hermafroditas, ouroboros o dragones que se muerden la cola, melusinas bicéfalas, vírgenes-pezu con máscaras, águilas bicéfalas, mercurius tricephalus y representaciones herméticas heredadas de los dioses y mitología grecolatinas.

Dicho descensus ad inferus faustiano tendría su equivalente en la Divina Comedia de Dante o, ya en nuestro Siglo de Oro, en el descenso a la cueva de Montesinos de nuestro querido Quijote, ejemplo de biotipo asténico o leptosomático, cuya lectura influyó grandemente sobre Freud, en su juventud. Por lo tanto Jung, como ya se ha explicado, intentó dar un sentido a las alucinaciones y fantasías de sus pacientes psicóticos mediante la descripción de los arquetipos universales del inconsciente colectivo y el análisis de los sueños. Y es que Jung, amigo personal de Freud, aunque mantuvo sus discrepancias con este último, estuvo relacionado con el movimiento psicoanalítico, llegando a ser presidente de la Asociación Psicoanalítica Internacional durante 4 años. Ambos psiquiatras, el suizo Jung y el vienés Freud, estuvieron extraordinariamente interesados en el análisis de los sueños y los “vestigios arcaicos de la psique”.

La diferencia fundamental entre ellos, como afirma Fordham, consistiría en que los esfuerzos

científicos de Freud fueron encaminados a la investigación de la estructura de la neurosis mientras que Jung estudió profundamente las psicosis y los rasgos psicóticos de las personas consideradas como normales. Al leer Jung los estudios sobre la histeria y el análisis de los sueños de Freud, aquel afirmó que podrían esclarecer algunos aspectos sobre las “formas esquizofrénicas de expresión”.

Según datos de la OMS:

- La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo.
- La esquizofrenia se caracteriza por una distorsión del pensamiento, las percepciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta. Algunas de las experiencias más comunes son el hecho de oír voces y los delirios.
- En todo el mundo, la esquizofrenia se asocia a una discapacidad considerable y puede afectar al desarrollo educativo y laboral.
- Las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población.
- Los esquizofrénicos suelen sufrir estigmatización, discriminación y violación de sus derechos.
- La esquizofrenia es tratable. La fármaco terapia y el apoyo psicosocial son eficaces.

En dicha nota descriptiva, la OMS habla de una gran magnitud del impacto pues la esquizofrenia afectaría a más de 21 millones de personas en todo el mundo, pero no es tan común como muchos otros trastornos mentales. Es más frecuente en hombres (12 millones) que



en mujeres (9 millones). Asimismo, los hombres desarrollan esquizofrenia generalmente a una edad más temprana.

En dicha nota también se habla de que las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población. Esto se debe por lo general a enfermedades físicas, tales como enfermedades cardiovasculares, metabólicas e infecciosas. Por ejemplo, la prevalencia de la diabetes en esquizofrénicos es entre 2 y 3 veces mayor que en el conjunto de la población. Esto se debe también en parte al modo de vida de las personas con esquizofrenia y en parte al tratamiento antipsicótico: ambos factores pueden provocar aumento de peso (OMS).

Según la OMS, en las investigaciones sobre la causa de la esquizofrenia no se ha identificado un único factor. Se considera que el trastorno puede estar provocado por la interacción entre la genética y una serie de factores ambientales. Entre estos últimos figuran una exposición temprana a ciertas infecciones (por ejemplo, la tuberculosis), la malnutrición durante el embarazo y la infancia, y problemas durante el parto. Diversos factores psicosociales también contribuyen a la esquizofrenia, entre ellos la urbanización, la inmigración, los traumas psicológicos y el estrés.

En relación a los servicios ofrecidos para paliar la enfermedad, la OMS afirma que más del 50% de los esquizofrénicos no están recibiendo una atención apropiada. El 90% de los esquizofrénicos que no reciben tratamiento viven en países en desarrollo. La falta de acceso a servicios de salud mental es un problema importante. Por otro lado, las personas con

esquizofrenia son menos proclives a solicitar asistencia que el resto de la población.

El suicidio es un factor importante ya que aproximadamente el 10 % de los sujetos con esquizofrenia se suicidan, y entre el 20 y el 40 % llevan a cabo al menos un intento durante el curso de la enfermedad. (López-Ibor, J.J. et al., 2002).

Visto el dramático impacto social y sanitario a nivel mundial, unido al sufrimiento intrínseco individual de dichos pacientes, creemos que el planteamiento y desarrollo de esta tesis está ampliamente justificado. Como nota positiva, no se puede olvidar que gran número de artistas universales e intemporales de renombre han padecido dicha enfermedad. Existe un gran número de científicos que piensan que nuestro más querido y eterno personaje de ficción, *El famoso Hidalgo Don Quijote de la Mancha*, de Don Miguel de Cervantes Saavedra, además de representar el más claro ejemplo del ideal de caballería y héroe psicológico por antonomasia, podría haber presentado varios síntomas delirantes. Al final del libro, en el episodio de la insula Barataria, el pícnico Sancho adquiere cierta sabiduría e idealismo del asténico Quijote y viceversa, el héroe de caballería aprendió bastante del sentido práctico de la vida de su fiel escudero.

No se trata en esta obra de poner en tela de juicio el concepto de “normalidad” ni mucho menos intentar encuadrar o “normalizar” a los pacientes esquizofrénicos. Muchos de ellos han aportado grandes obras en los dominios del arte y de la cultura en general, sin los cuales el patrimonio cultural de la Humanidad quedaría irremediabilmente empobrecido. Lo que se pretende en esta tesis es profundizar en el conocimiento del funcionamiento intrínseco del

cerebro de dichos pacientes esquizofrénicos para intentar arrojar luz sobre las posibles “disfunciones” o “anomalías” cerebrales en la esquizofrenia. Por lo tanto, lo que se pretende es, mediante la utilización de estímulos de caras humanas neutras, profundizar en dicho conocimiento acerca de los cambios bioeléctricos cerebrales con el fin último de mejorar la integración y relaciones interpersonales así como disminuir el sufrimiento en dichos pacientes esquizofrénicos. Como se verá más adelante los hallazgos electroencefalográficos de los estudios con potenciales evocados pueden tener una aplicación práctica evidente gracias a la colaboración con otras áreas vanguardistas de la ciencia médica como pueden ser la genética, la neuroimagen o la farmacología experimental.

En la obra de López-Ibor (López-Ibor, J.J. et al., 2002) DSM –IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en relación al diagnóstico de la esquizofrenia se afirma que en la neuroimagen estructural, el hallazgo más ampliamente estudiado y consistente sería un agrandamiento de los ventrículos laterales pero, cuando se analiza por zonas, se ha observado de manera más sistemática la reducción del volumen del lóbulo temporal, afectándose con menos frecuencia el lóbulo frontal. Dichos autores también afirman que en los estudios de imagen funcional del cerebro, la hipofrontalidad (una disminución relativa del flujo sanguíneo cerebral, del metabolismo o algún otro indicador de la actividad neural en áreas frontales) continúa siendo el hallazgo más frecuente. Sin embargo sería improbable que las anormalidades funcionales estén limitadas a una determinada región cerebral, y la mayoría de los últimos estudios sugieren anormalidades más extensamente distribuidas que afectan a los circuitos cortico-subcorticales. En dicha obra también se concluye que se han observado diversas alteraciones neurofisiológicas en grupos de individuos que padecen esquizofrenia, como los déficits en la percepción y el procesamiento de estímulos sensoriales (p. Ej. "deterioro de la discriminación sensorial"), movimientos oculares de seguimiento suave y movimientos oculares sacádicos anormales,

tiempo de reacción enlentecido, alteraciones de la lateralidad cerebral y anormalidades en los potenciales evocados electroencefalográficos, tal y como se estudia en la presente tesis.

Dicho autor (López-Ibor, J.J. et al., 2002) habla de una prevalencia entre adultos en el rango del 0,5 al 1,5 % y una incidencia anual que es más habitual en el rango del 0,5 al 5,0 por 10.000. Además dicho autor hace referencia a un cierto patrón familiar, presentando los familiares biológicos de primer grado de los sujetos con esquizofrenia un riesgo para la esquizofrenia aproximadamente diez veces superior al de la población general. A su vez, las tasas de concordancia para la esquizofrenia son más altas en gemelos monocigotos que en dicigotos. No obstante la existencia de una discordancia sustancial de la frecuencia en gemelos monocigotos también indica la importancia de los factores ambientales.

Por último (López-Ibor, J.J. et al., 2002) explica que los criterios diagnósticos de la CIE-10 y del DSM-IV son similares en muchos aspectos, pero no idénticos. Los Criterios Diagnósticos de investigación de la CIE-10 proponen dos caminos distintos para llegar a cumplir los criterios diagnósticos de la esquizofrenia: la existencia de un síntoma de Schneider de primer rango o delirios extraños, o presencia de al menos dos de los otros síntomas característicos (alucinaciones acompañadas de delirios, trastorno del pensamiento, síntomas catatónicos y síntomas negativos). La definición de esquizofrenia de la CIE-10 tan solo exige una duración de los síntomas de 1 mes, abarcando de esta forma las categorías diagnosticas del DSM-IV de esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme. Además, la definición de la CIE-10 no requiere afectación de la actividad del individuo (Deterioro socio laboral).

Como nota aclaratoria, en el actual DSM V se han suprimido los subtipos de esquizofrenia. Además entre la CIE-10 y el DSM –V existen diferencias en la caracterización de la catatonía.

## **2.2 Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia (López-Ibor, J.J. et al., 2002)**

*A. Síntomas característicos:* Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

- 1) ideas delirantes
- 2) alucinaciones
- 3) lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
- 4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
- 5) síntomas negativos; por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

*B. Disfunción social/laboral:* Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio

del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o la adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. *Duración:* Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. *Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo:* El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a:

1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa;

o

2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los periodos activo y residual.

E. *Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica:* El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento)

o de una enfermedad médica.

*F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo:* Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

***Clasificación del curso longitudinal:***

-Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados); especificar también si con síntomas negativos acusados

-Episódico sin síntomas residuales interepisódicos

-Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del periodo de observación);  
Habría que especificar también si con síntomas negativos acusados

-Episodio único en remisión parcial: habría que especificar también si con síntomas negativos acusados

-Episodio único en remisión total

-Otro patrón o no especificado

-Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa

## **Clasificación actual de la CIE 10: Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes:**

- *Esquizofrenia:*

- Esquizofrenia paranoide
- Esquizofrenia hebefrénica
- Esquizofrenia catatónica
- Esquizofrenia indiferenciada
- Depresión postesquizofrénica
- Esquizofrenia residual
- Esquizofrenia simple
- Otra esquizofrenia
- Esquizofrenia sin especificación

- *Trastorno esquizotípico* (en el DSM sería un trastorno de Personalidad)

- *Trastornos de ideas delirantes persistentes*

- Trastorno de ideas delirantes
- Otros trastornos de ideas delirantes persistentes
- Trastorno de ideas delirantes persistentes sin especificación



- *Trastornos psicóticos agudos y transitorios*

- Trastorno psicótico agudo polimorfo sin síntomas de esquizofrenia
- Trastorno psicótico agudo polimorfo con síntomas de esquizofrenia
- Trastorno psicótico agudo de tipo esquizofrénico
- Otro trastorno psicótico agudo con predominio de ideas delirantes
- Otros trastornos psicóticos agudos transitorios
- Trastorno psicótico agudo transitorio sin especificación

- *Trastornos de ideas delirantes inducidas*

- *Trastornos esquizoafectivos*

- Trastorno esquizoafectivo de tipo maníaco
- Trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo
- Trastorno esquizoafectivo de tipo mixto
- Otros Trastornos esquizoafectivos
- Trastorno esquizoafectivo sin especificación

- *Otros trastornos psicóticos no orgánicos*

- *Psicosis no orgánica sin especificación*

## Clasificación DSM-V: Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos:

- *Trastorno esquizotípico* (de la personalidad)
- *Trastorno delirante*
- *Trastorno psicótico breve* (1 día a 1 mes)
- *Trastorno esquizofreniforme* (1 mes a 6 meses)
- *Esquizofrenia* (más de 6 meses o 1 mes si síntomas positivos). Ya no hay subtipos de esquizofrenia en el DSM-V.
- *Trastorno esquizoafectivo*
- *Trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos* (recogido en otro capítulo de la CIE-10: Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicótropas)
- *Trastorno psicótico debido a otra afección médica* (recogido en otro capítulo de la CIE-10: otros trastornos mentales debidos a lesión o disfunción cerebral o a enfermedad somática)
- *Catatonia*
  - Catatonia asociada a otro trastorno mental
  - Trastorno catatónico debido a otra afección médica
  - Catatonia no especificada
- *Otro trastorno del espectro de la esquizofrenia especificado y otro trastorno psicótico*
- *Otro trastorno del espectro de la esquizofrenia no especificado y otro trastorno psicótico*

### **2.3 Potenciales Evocados y esquizofrenia.**

Los potenciales evocados (PEs o ERPs) han sido ampliamente estudiados, encontrándose importantes cambios en N170, P250 y N250 durante el reconocimiento de caras. Se define potencial evocado como la actividad eléctrica cerebral producida en respuesta a un estímulo provocado, ya sea éste auditivo, visual, táctil, etc. Durante los experimentos de la percepción de caras han sido identificadas dos principales etapas en las ondas respuesta de los potenciales evocados. (Wynn et al., 2008, Lynn et al., 2008, Caharel et al., 2007 y Turetsky et al., 2007).

Existiría una primera etapa de categorización de caras, durante los primeros 200 milisegundos, cuando una cara es reconocida como tal. Dicha etapa estaría asociada a una onda negativa, la N170, localizada en áreas occipito-temporales (Mitsudo et al., 2011 y Sakihara, 2012).

Una segunda etapa, durante la cual se extraería la identidad del individuo, más tardía, posterior al milisegundo 200. Dicha segunda etapa poseería dos componentes: uno temprano positivo, P230 (entre los 180 y los 290 milisegundos) y otro negativo más tardío, N250 (entre los 230 y los 350 milisegundos) (Williams et al., 2006). El hecho de que se solapen parcialmente en el tiempo ha conducido a hallazgos opuestos o contradictorios. Algunos investigadores han encontrado un componente positivo P250 (Milivojevic et al., 2003, Parker et al., 2005, Marzi T et al., 2007, Hahn et al., 2012 y Gandhi et al., 2012) mientras que otros han encontrado uno negativo: N250 (Zheng et al., 2011, Gosling et al., 2011 y Schweinberger et al., 2002, a,b).

Centrándose en las diferencias en los componentes tempranos de M100 y M170, la amplitud de la respuesta en M100 (la respuesta magnetoencefalográfica MEG que ocurre en el milisegundo 100 inmediatamente después del comienzo del estímulo) estuvo relacionada con la exitosa categorización del estímulo como “estímulo de caras” pero no con el reconocimiento satisfactorio de caras individuales, mientras que la previamente descrita respuesta facial selectiva ‘M170’ (actual N170) sí que estaba correlacionada con ambos procesos (Liu et al., 2002). En este sentido N170 refleja la robustez de la respuesta facial selectiva en el área occipito-temporal (Mitsudo et al., 2011 y Sakihara et al., 2012).

Comparando N170 y P250, Zheng et al. (2011) encontró que la amplitud N170 en el hemisferio derecho está relacionada con el color de los ojos y la anchura de la cara pero en el hemisferio izquierdo la amplitud de N170 está relacionada con la forma de los ojos y las proporciones de la cara, dichos resultados sugerían una disociación funcional entre hemisferios. Según estos datos, podríamos interpretar que el hemisferio izquierdo, más analítico, procesa la forma de los ojos y las proporciones. En dicho estudio, en contraste, la amplitud de los componentes de la onda negativa N250 resultó esencialmente inalterada por estas características faciales. Zheng et al. (2011) encontró evidencia de potenciales electro-corticales cerebrales humanos que son sensibles a las variaciones en características faciales específicas, que es un requisito para el reconocimiento de la identidad de las caras individuales.

Otro estudio mostró que las ondas que alcanzan el pico máximo entorno al 130 y 180 milisegundos y entre 200 y 250 milisegundos son más fuertes cuando el estímulo utilizado consiste en caras en vez de figuras enteras de personas neutras (Seeck et al., 1992). Esto va en favor de una especificidad en el tiempo, en el procesamiento cerebral de caras, en torno a dichos

intervalos de tiempo que corresponden a los instantes inmediatamente posteriores al estímulo de la presentación de caras.

En esta tesis se ha llevado a cabo un primer estudio transversal, descriptivo y analítico, en el cual analizamos las diferencias intra-grupo (sujetos sanos), entre las ondas N170, P250 y N250, tanto en su localización anatómica, como en sus respectivas relaciones funcionales, así como en sus latencias y configuraciones en 45 sujetos adultos normales durante una experiencia que consistía en una secuencia mixta de pares de caras humanas neutras, idénticas o diferentes. Como se desarrollará ampliamente en esta tesis, los hallazgos de este primer estudio implican diferencias en los procesos cognitivos durante el reconocimiento de caras con expresión emocional neutra: mientras que con el componente N170, asociado con áreas posteriores derechas, estamos considerando áreas responsables del reconocimiento de caras, el componente P250, localizado en áreas anteriores izquierdas, se encuentra asociado con procesos cognitivos complejos implicados en la diferenciación de caras, cuando es requerida una acción intencional específica. Nosotros hallamos que la N170 en respuesta a la primera cara estaba localizada en el hemisferio derecho, mientras que la P250 asociada a la segunda cara se localizaba en el hemisferio izquierdo. Sin embargo la N250 en respuesta a la segunda cara se centró en el hemisferio derecho. Como veremos más adelante en el segundo estudio de esta tesis, este no fue el caso de los pacientes esquizofrénicos pues dicha onda N250 presentaría un predominio izquierdo o bilateral, implicando alteraciones en dicho reconocimiento de la segunda cara. Como se ha explicado, dicho primer estudio se centró únicamente en sujetos sanos. Más adelante, en el transcurso de la exposición del segundo estudio de esta tesis, también analizaremos las diferencias en los componentes N170, P250 y N250 pero esta vez comparando sujetos sanos controles con pacientes esquizofrénicos.

Amihai et al. (2011) buscaron estudios comparando caras idénticas y no idénticas y describieron algunos estudios que apoyaron una adaptación de N170 cuando la repetición de una cara idéntica era comparada con una categórica (no idéntica) repetición de caras. Dicho autor comparó la adaptación de la amplitud de la onda N170 cuando las caras objetivas fueron precedidas por imágenes de caras idénticas o por caras diferentes en relación a cuando fueron precedidas por objetos. Dos experimentos demostraron que la onda N170 se adaptaría por igual a la repetición de caras iguales o diferentes. Luego, Amihai concluyó que la N170 es sensible a la categoría más que a la identidad de la cara y que el efecto de la N170 refleja la actividad de un mecanismo perceptivo que discriminaría caras humanas de objetos y transmitiría los estímulos de caras a circuitos destinados y especializados en la codificación y decodificación de información acerca de las caras humanas. Sus hallazgos acerca de las mayores adaptaciones en respuesta a caras idénticas repetidas en comparación con la repetición de caras no idénticas (“categorical repetition”), respaldan la posibilidad de que el efecto N170 refleje procesos de la identificación de caras. Desgraciadamente, sin embargo, los resultados de estos experimentos fueron todavía no concluyentes. Amihai afirma que, en esta línea de investigación, algunos estudios encontraron atenuación de la N170 en respuesta a la presentación de la misma cara (como opuesta a caras diferentes) en sucesión (Caharel et al., 2009, Campanella et al., 2000, Itier & Taylor 2002, 2004, Martens et al., 2006, Heisz et al., 2006, Jacques et al., 2007 y Jacques & Rossion, 2006). En todos estos estudios, sin embargo, el efecto fue muy pequeño y otros estudios no encontraron que apareciera este efecto en absoluto (Schweinberger, 1995, 2002 a, b).

La mayoría de estudios publicados muestran una reducción del potencial de la N170 frecuentemente acompañado por un incremento de la latencia en pacientes con esquizofrenia expuestos a caras emocionales y/o neutras de individuos desconocidos (Wynn et al., 2013, Kirihaara et al., 2012, Jung et al., 2012, Lee et al., 2010, Obayashi et al., 2009, Tsunoda et al.,

2012, Ibáñez et al., 2012 y Kometer et al., 2011). Algunas veces dicho efecto estaría más pronunciado en el hemisferio derecho (Kirihaara et al., 2012) o en la corteza frontal y temporal (Jung et al., 2012).

Daños en el reconocimiento afectivo de caras podrían preceder el comienzo del episodio psicótico inicial y los individuos a riesgo mostrarían daños en el reconocimiento afectivo de caras así como una reducción de las amplitudes en los componentes ERP N170 y N250 (Wölver et al., 2012).

Estudios sobre el comportamiento humano llegaron a la conclusión de que dos caras mutadas de la misma persona son más difíciles de discriminar que dos caras provenientes de dos personas diferentes y que la percepción categórica de las caras humanas tiene su origen perceptivo en áreas occipitales y temporales del hemisferio derecho (Campanella et al., 2000).

Múltiples estudios han tenido como objetivo intentar descifrar la localización anatómica exacta de los núcleos y áreas responsables de las disfunciones cerebrales en los pacientes esquizofrénicos.

En el segundo estudio de esta tesis se han analizado las diferentes localizaciones anatómicas cerebrales de los ERP (potenciales cerebrales evocados) en las ondas N170, P250 y N250 durante la presentación de pares de caras idénticas y diferentes, tanto al grupo de pacientes esquizofrénicos como al grupo control.

La hipótesis de Devinsky (Devinsky O., 2009) sobre un mecanismo neurobiológico dual dice que:

1) lesiones o disfunciones en el hemisferio derecho llevarían a un daño o discapacidad del auto control o vigilancia, de las fronteras del ego, y del proceso de la atribución de valencias emocionales y familiaridad a los estímulos.

2) Las áreas simétricas del hemisferio izquierdo, asumirían las tareas y funciones normalmente reservadas al hemisferio derecho.

Devinsky dice que cuando los síndromes de identificaciones erróneas delusivas, paramnesia y síndrome de Capgras son el resultado de una enfermedad neurológica, las lesiones normalmente están localizadas de manera frontal bilateral o en el hemisferio derecho. Pienso que esta hipótesis puede extrapolarse a los síntomas psicóticos en los esquizofrénicos.

Dicho autor afirma que este hemisferio izquierdo desenfrenado desataría una narrativa creativa de la vigilancia y control del yo, la memoria y la realidad, normalmente reservada a áreas frontales y del hemisferio derecho, provocando explicaciones excesivas y falsas. El problema es que dicho estilo cognitivo de categorización propio del hemisferio izquierdo, frecuentemente basado en categorías duales mutuamente excluyentes, conduce a un análisis distorsionado y a conflictos del auto control o vigilancia del yo, conciencia de las fronteras del ego, y del proceso de la atribución de valencias emocionales y familiaridad a los estímulos percibidos. Devinsky concluyó que dichas ilusiones o ideas delirantes serían el resultado de



lesiones en el hemisferio derecho, pero que sería el hemisferio izquierdo el que delira.

Turetsky (Turetsky et al., 2007), en un estudio de 16 esquizofrénicos versus 16 controles, identificó cuatro componentes ERP: P100, N170, N250 y P300. Fueron halladas diferencias para el componente de “procesamiento de caras” N170, que subrayaba la codificación estructural de los rasgos faciales; sin embargo Turetsky no encontró diferencias para el ulterior componente N250 de “modulación afectiva”. Una más alta amplitud de la respuesta N170 para caras faciales tristes fue correlacionada con unos síntomas delirantes o delusivos menos severos. Aunque se encontraron anomalías en la P300, la varianza de dicho componente fue explicada por la más temprana respuesta N170. Turetsky concluyó que los pacientes con esquizofrenia manifestaron anomalías en la temprana codificación visual de los rasgos faciales, que precedería a la respuesta ERP típicamente asociada con el reconocimiento facial afectivo.

El meta-análisis de Mc Cleery (Mc Cleery et al., 2014) apoyó fuertemente la perturbación de las ondas N170 y N250 en la esquizofrenia. El comparable efecto de talla sobre las dos ondas sugiere que el bien establecido déficit de comportamiento durante el procesamiento de caras emocionales sería un reflejo de un subyacente daño neuronal para el procesamiento de caras.

Buscando diferencias en las áreas cerebrales, pacientes que sufrían de esquizofrenia mostraron una reducción bilateral de la N170, durante la exposición a caras repetidas y no repetidas, en comparación con sujetos sanos. Los pacientes esquizofrénicos mostraron una disminución significativa en la amplitud de la N170, en caras repetidas, en los electrodos izquierdos occipito-temporales, mientras que los sujetos sanos mostraron una reducción

significativa en los electrodos occipito-temporales derechos. Estos resultados sugerirían una asimetría anormal de dicho efecto en N170 durante la repetición de caras en esquizofrénicos (Onitsuka et al., 2009). Una amplitud reducida de la N170 en respuesta a caras neutras fue correlacionada con una puntuación baja en extraversión en los pacientes esquizofrénicos. Tanto la N170 anormal como su asociación con la extraversión en esquizofrénicos fueron encontrados preferentemente en electrodos temporales posteriores derechos más que en sus equivalentes izquierdos (Kirihaara et al., 2012).

Por otro lado Bediou (Bediou et al., 2007), estudió las repuestas ERP durante el procesamiento de caras emocionales y neutras durante una tarea implícita (detección de género) y otra explícita (detección de expresiones), comparando un grupo de voluntarios sanos contra un grupo de pacientes con esquizofrenia y concluyó que en el caso de los pacientes esquizofrénicos una anormalmente temprana extracción de la información relacionada con la expresión de las caras, en el córtex occipito-temporal, perjudicaría la codificación estructural de las expresiones faciales (en N70) y podría perturbar el procesamiento contexto dependiente de la motivación y de las tareas, de los rasgos faciales relacionados con la expresión (entre la ventana temporal de 180 y 250 milisegundos). Además, la neuromodulación de arriba abajo desde las estructuras frontales y límbicas hacia el córtex visual occipito-temporal podría no ser suficiente para optimizar la extracción de los rasgos faciales específicos de la expresión. Por otro lado, los pacientes esquizofrénicos presentaron una reducción en la amplitud de la N170 facial, grabada en torno al milisegundo 170 en localizaciones occipito-temporales, que estaría correlacionadas con síntomas de esquizofrenia positivos pero no negativos (Campanella et al., 2006). Una amplitud reducida de la N170 se correlaciona con un volumen reducido del núcleo posterior fusiforme derecho (Onitsuka et al., 2006).

### **3. Justificación, Objetivos e Hipótesis.**

#### **3.1 Justificación**

Teniendo en cuenta el impacto social y de salud de esta enfermedad a nivel mundial, desde el punto de vista estrictamente médico, dicho estudio queda ampliamente justificado ya que la esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. La esquizofrenia se caracteriza por una distorsión del pensamiento, las percepciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta, tanto individual como relacional, asociándose con una discapacidad considerable de dichos pacientes esquizofrénicos, pudiendo afectar al desarrollo educativo y laboral. Además, los pacientes esquizofrénicos tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población (datos actuales de la OMS, en su nota descriptiva N° 397, de Octubre de 2014).

Nuestro propósito consistió en estudiar los cambios neurobiológicos que aparecen en el cerebro cuando se practica, tanto a sujetos adultos sanos como a pacientes esquizofrénicos, una prueba cuyo estímulo elegido, para probar la conciencia de realidad, consistía en pares de caras humanas de desconocidos, emocionalmente neutras, iguales o diferentes. La elección de dichos estímulos visuales está bien justificada ya que el reconocimiento de caras humanas es un aspecto esencial de la percepción de realidad. Se han elegido a propósito caras neutras para evitar distracciones y artefactos debidos al carácter emocional de caras humanas que expresen, por ejemplo, alegría, miedo o tristeza.

Existen estudios de repeticiones de caras neutras idénticas y no idénticas en sujetos sanos (Amihai et al, 2011 y Caharel et al. 2009 entre otros) así como estudios comparativos de la N170 y la P250 (Zheng et al., 2011, Caharel et al., 2009, Marzi et al., 2007).

La mayoría de los estudios que tratan de la percepción de caras humanas en pacientes esquizofrénicos se focalizaron en el estudio de la actividad cerebral ERP provocada por estímulos visuales de caras humanas con carga afectiva, sea de miedo, alegría, tristeza, etc. (Wynn et al., 2013, Kirihaara et al., 2012, Jung et al., 2012, Lee et al., 2010, Obayashi et al., 2009, Tsunoda et al., 2012, Ibáñez et al., 2012, Kometer et al., 2011, Turetsky et al., 2007, Wölver et al., 2012 y Campanella et al., 2006, entre otros), aunque algunos utilizaron caras neutras (López-Ibor et al., 2008, entre otros). Como ya hemos justificado anteriormente, nosotros elegimos específicamente estímulos de caras con expresiones emocionalmente neutras para obtener respuestas sin sobrecarga o saturación de reacciones emocionales.

El objetivo de esta tesis queda ampliamente justificado con el hecho de que no hay estudios comparando la percepción de pares de caras neutras, idénticas o diferentes, que examinen los cambios cerebrales que acompañan la percepción de la segunda cara cuando la primera cara es idéntica o diferente, tanto en sujetos sanos como en pacientes esquizofrénicos. Y es que esta tesis doctoral presenta dos peculiaridades sobre otros trabajos que han sido realizados con anterioridad: una es la peculiaridad de utilizar caras neutras en lugar de caras emocionales como la mayoría de trabajos sobre este campo y otra utilizar dos caras iguales y dos diferentes para ver la respuesta cerebral en el procesamiento de ambas, tanto en sujetos sanos como en pacientes esquizofrénicos. Por consiguiente, es importante destacar en esta tesis la variable metodológica, llevada a cabo, del análisis cerebral en el procesamiento de pares de caras iguales y diferentes.

### **3.2 Objetivos**

El objetivo del primer estudio de esta tesis fue analizar las diferencias intra-grupo, en 45 sujetos sanos, entre las ondas N170, P250 y N250, tanto en su localización anatómica, como en sus respectivas relaciones funcionales, así como en sus latencias, durante la presentación de una secuencia mixta de pares de caras humanas neutras, iguales o diferentes.

El objetivo del segundo estudio de esta tesis fue probar la existencia o no de diferencias inter-grupo en la actividad cerebral EEG, centrada en N170, P250 y N250, tanto en su localización anatómica, como en sus respectivas relaciones funcionales, así como en sus latencias, comparando un grupo de pacientes esquizofrénicos con un primer episodio de brote psicótico versus un grupo de 20 sujetos sanos controles, durante la presentación de una secuencia mixta de pares de caras humanas neutras, iguales o diferentes.

### **3.3 Hipótesis**

Para lograr alcanzar dichos objetivos hemos desarrollado las siguientes hipótesis:

#### **Primer estudio**

1. Las latencias de las ondas N170, P250 y N250 en sujetos sanos serán similares, no existiendo diferencias significativas entre dichas ondas en función de los pares de imágenes.
2. La onda N170 estará asociada con áreas posteriores derechas.
3. La onda P250, estará asociada con áreas anteriores izquierdas.
4. La onda N250 también estará asociada con áreas anteriores izquierdas.

## **Segundo estudio**

1. Las latencias de las ondas N170, P250 y N250 serán mayores en los pacientes esquizofrénicos en comparación con los sujetos controles.

2. Existirá una actividad cerebral más difusa en los pacientes esquizofrénicos, que activarán más áreas anteriores y del hemisferio izquierdo durante la percepción de caras neutras. Sin embargo, los sujetos controles en general activarán más áreas posteriores y del hemisferio derecho.

3. En la localización de fuentes existirá un mayor número de diferencias en áreas cerebrales activadas a favor de los pacientes esquizofrénicos, en comparación con los sujetos controles, durante la presentación de la primera cara tanto de pares de caras iguales como diferentes.

4. En la localización de fuentes existirán mayor número de diferencias en áreas cerebrales activadas a favor de los pacientes esquizofrénicos, en comparación con los sujetos controles, durante la presentación de la segunda cara tanto de pares de caras iguales como diferentes.

5. En la Onda N170, existirán en general mayores diferencias en la localización de fuentes a favor de los pacientes esquizofrénicos.

6. En la Onda P250, existirán en general mayores diferencias en la localización de fuentes a favor de los sujetos controles.

7. La N250, será la onda que presentará mayores diferencias en la localización de fuentes, en su mayoría a favor de los sujetos controles.

## **4. Material y métodos**

### **4.1 Sujetos**

#### **Primer estudio:**

La muestra se componía de 45 sujetos: 35 hombres y 10 mujeres, entre 23 y 43 años, con un promedio de edad de  $32.2 \pm 5.19$  años. Todos los participantes fueron informados de la naturaleza y propósito del experimento, y todos dieron su consentimiento informado por escrito.

Los participantes no tenían antecedentes médicos de déficits neurológicos, psiquiátricos, cognitivos o sensorio-motores.

#### **Segundo estudio:**

La muestra fue de 13 pacientes que presentaron un primer episodio de esquizofrenia y que fueron comparados a 20 sujetos adultos sanos controles, sacados estos últimos del grupo de 45 sujetos sanos del primer estudio, y emparejados con los pacientes esquizofrénicos siguiendo criterios de edad y sexo.

El grupo de pacientes esquizofrénicos consistió en 9 hombres y 4 mujeres con un promedio de edad de  $32.7 \pm 7.3$  años.



El grupo de sujetos controles consistió en 20 sujetos sanos, 13 hombres y 7 mujeres de edades comprendidas entre 20 y 46 años, con un promedio de edad de 31.0 +/- 8 años.

Los participantes no tuvieron historia de antecedentes neurológicos, psiquiátricos o de déficits cognitivos o sensorio-motores.

Cada paciente esquizofrénico fue cuidadosamente estudiado mediante una historia clínica completa, una exploración física y exámenes de laboratorio para cumplir con los criterios de inclusión.

Dichos pacientes esquizofrénicos presentaron un primer episodio psicótico de acuerdo con la versión española del DSM-IV-TR, que contiene los criterios diagnósticos para los trastornos esquizofreniformes, los trastornos esquizoafectivos y la esquizofrenia. La clasificación del eje I del DSM-IV fue evaluada por la versión española del “Mini Internacional Neuropsychiatric Interview” (MINI-Plus).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1) Pacientes que presentaron un primer episodio psicótico acorde con los criterios del DSM-IV
- 2) Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 65 años
- 3) Pacientes capaces de dar su consentimiento informado (o en su defecto, sus parientes de

primer grado)

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- 1) Episodio psicótico agudo debido al uso de sustancias tóxicas
- 2) Episodio psicótico breve
- 3) Episodio psicótico debido a una enfermedad médica conocida; por ejemplo, historia clínica de traumatismo craneoencefálico, enfermedad cerebrovascular, infecciones, etc.
- 4) Criterios DSM-IV para dependencia o adicción a sustancias, presente o pasada

## **4.2 Ética y deontología**

Todos los participantes de ambos grupos, sujetos controles y pacientes esquizofrénicos, fueron ampliamente y claramente informados de la naturaleza y propósito del experimento y todos dieron su consentimiento informado por escrito.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Complutense y del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid y se adhirió, observó y siguió las reglas y principios establecidos por la declaración de Helsinki.

### **4.3 Estímulos**

Ciento Cuarenta fotos de caras humanas, masculinas y femeninas, con expresiones emocionales neutras, fueron presentadas a los sujetos. Las caras de las fotos no eran familiares ni conocidas de los sujetos.

Las fotos fueron presentadas en pares, siendo la segunda cara igual o diferente de la primera. Cada par de imágenes fue presentado 70 veces para cada condición (70 pares de caras iguales y 70 pares de caras diferentes). Las caras eran en color y presentadas en un fondo negro.

### **4.4 Metodología**

El experimento fue llevado a cabo en una habitación oscura aislada acústicamente del ruido exterior. Cada sujeto fue situado en un sillón delante de una pantalla de ordenador que mostraba los estímulos visuales, siendo equipados con un teclado para dar sus respuestas durante el experimento. Se les pidió realizar el test lo más relajados posible. Los participantes realizaron el test de manera individual en una habitación pequeña y tenuemente alumbrada, sentados delante de una pantalla de ordenador de 19” (refresh rate 100 HZ) a 75 cm de distancia de dicha pantalla.

La primera cara fue presentada durante 200 milisegundos, y el tiempo entre la presentación

de caras era de 500 milisegundos; la segunda cara fue presentada durante 200 milisegundos, seguido de una demora de aproximadamente 700 ms, que tendría en cuenta el tiempo de respuesta de los participantes. Los sujetos fueron instruidos para presionar la tecla “SPACEBAR” cuando observaran que la segunda cara difería de la primera. El protocolo duraba 4 minutos e incluía aproximadamente 70 representaciones de pares de caras iguales y 70 pares de caras diferentes.

#### **4.5 Pruebas electrofisiológicas**

Los registros EEG fueron realizados desde un gorro conectado y diseñado especialmente para 128 canales de Neuroscan con sus electrodos respectivos y con un sistema EEG ATI (ADVANTEK SRL).

Fueron utilizados un filtro para banda de frecuencia de 0.05-30 Hz y un rango de muestra de 512 Hz. Las impedancias fueron mantenidas debajo de 5 k $\Omega$ . Se utilizaron dos electrodos en ambas mastoides como puntos de referencia. Los datos fueron referenciados siguiendo una media o promedio estándar después de su adquisición. Se utilizó un criterio de exclusión de artefactos de 100 mV, para eliminar los parpadeos. A partir de estas pruebas experimentales restantes, libres de artefactos, se calcularon promedios para cada participante y para cada condición, con una media de 60 pruebas mínimo por promedio libre de artefactos. Los periodos eran de 1000 ms de duración. Las medias de cada sujeto individual fueron visualmente inspeccionadas para asegurarse que se estaban obteniendo grabaciones limpias y para descartar

que se estuvieran incluyendo artefactos.

Los canales con exceso de ruido fueron adecuadamente remplazados por interpolaciones lineales desde otros canales limpios. `

Los artefactos debidos a movimientos oculares o musculares fueron identificados y eliminados fuera de línea, en una inspección visual individualizada prueba por prueba. Dichos artefactos fueron removidos con anterioridad a la realización del promedio de datos y el análisis ERP.

Los potenciales evocados (ERPs) obtenidos fueron promediados separadamente para cada condición y cada sujeto. Nosotros analizamos la N170, la P250 y N250 obtenidas respectivamente entre las ventanas temporales de 150-200ms, 200-250ms y 250-300ms.

Los análisis de fuentes fueron desarrollados seleccionando una ventana temporal de 40ms (-20 y +20 ms, relativa al pico de mayor amplitud medido desde el electrodo Pz) de manera similar a estudios previos (Ortiz et al., 2011).

## 4.6 Localización de fuentes

LORETA (Tomografía Electromagnética de Baja Resolución) del software Neuron Source Localizer fue aplicada para cada grabación ERP individual, con el objetivo de identificar fuentes eléctricas cerebrales subyacentes gracias a los datos extraídos de la ventana de 40 milisegundos seleccionada a partir del electrodo Pz para todos los 123 electrodos del casco Neuroscan (Pascual-Marqui et al., 1994, 1999 y Evans et al., 1993).

Este procedimiento calcula la distribución tridimensional de los generadores neuronales eléctricamente activos en el cerebro como un valor de densidad de corriente ( $A/m^2$ ) para cada voxel.

La solución linear LORETA depende de un criterio de continuidad, queriendo esto decir que la actividad en un voxel de materia gris cortical cualesquiera, debe ser lo más similar posible al promedio de actividad de los voxels vecinos. Este criterio es extraído de la evidencia electrofisiológica de la actividad altamente sincronizada de la neuronas contiguas vecinas que es necesaria para generar el EEG (Pascual-Marqui et al., 2002).

Las localizaciones de fuentes fueron por lo tanto dadas como coordenadas ( $x, y, z$ ) siendo  $x$  de izquierda a derecha,  $y$  de posterior a anterior,  $z$  de inferior a superior.

El cálculo de todos los parámetros de la reconstrucción estuvo basado en el cómputo del promedio común de fuentes. Para ello fue utilizada una resolución espacial de 7 mm, produciendo una imagen LORETA tridimensional de 2,394 voxels para cada mapa de distribución de potencial en el cuero cabelludo. Este método LORETA ha sido validado para las áreas de procesamiento de caras y para la localización de otras regiones corticales (Pascual-Marqui et al., 2002). Diferentes modelos fueron definidos construyendo la fuente a un compartimento anatómico, usando el atlas cerebral probabilístico (PBA) del Instituto Neurológico de Montreal (MNI) (Collins et al., 1994 y Mazziotta et al., 1995) y el Atlas de Brodman.

#### **4.7 Análisis estadístico**

##### **Primer estudio:**

La cartografía estadística Voxel a Voxel (Voxel-by-voxel Statistical Mapping, SM) fue desarrollada con la intención de encontrar las diferencias significativas en las fuentes activadas, entre las cuatro caras. El Test de Hotelling dependiente para comparaciones múltiples de las cuatro caras intra-grupo fue usado en consideración de los grados de libertad estadística y valores umbrales fijados a:  $\alpha < 0.001$   $\alpha < 0.01$   $\alpha < 0.05$  (corregidos para comparaciones múltiples de acuerdo con el criterio de continuidad de los voxels) para las onda temprana N170 y la tardía P250.

Las mediciones ANOVA, usando las diferencias significativas entre las latencias en N170, P250 y N250 fueron usadas para comparar cada una de las caras.

## **Segundo estudio:**

La cartografía estadística Voxel a Voxel (Voxel-by-voxel Statistical Mapping, SM) fue desarrollada con la intención de encontrar las diferencias significativas en las fuentes activadas, entre los grupos control y esquizofrénicos. El Test de Hotelling independiente para comparaciones múltiples de las cuatro caras entre ambos grupos, control y esquizofrénicos, fue usado en consideración de los grados de libertad estadística y valores umbrales fijados a:  $\alpha < 0.001$   $\alpha < 0.01$   $\alpha < 0.05$  (corregidos para comparaciones múltiples de acuerdo con el criterio de continuidad de los voxels) para las ondas N170, P250 y N250. En algunas ocasiones no se encontraron diferencias significativas para  $\alpha < 0.001$  y/o  $\alpha < 0.01$ .

Para comparar cada grupo, se llevaron a cabo mediciones ANOVA, utilizando las diferencias significativas entre las latencias de N170, P250 y N250.



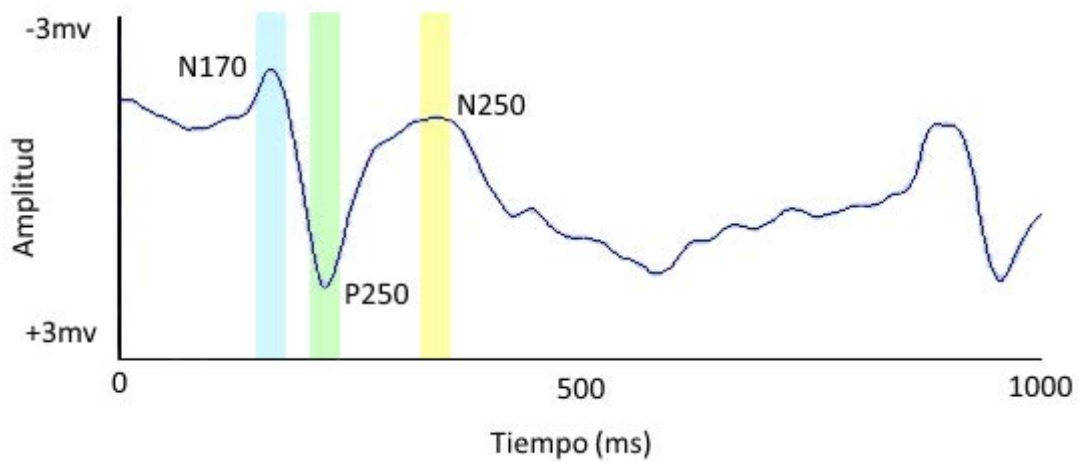
## **5. Resultados**

### **A) Primer estudio**

#### **5.1 Morfología de las ondas**

En la morfología de las ondas, en la primera cara de pares de caras diferentes, aparece un primer pico negativo N170, seguido de un valle positivo P250, seguido de otro pico negativo N250 muy atenuado en la primera cara de pares de caras diferentes y muy bien definido en la segunda cara de pares de caras diferentes (Figura 1).

### Primera cara



### Segunda cara

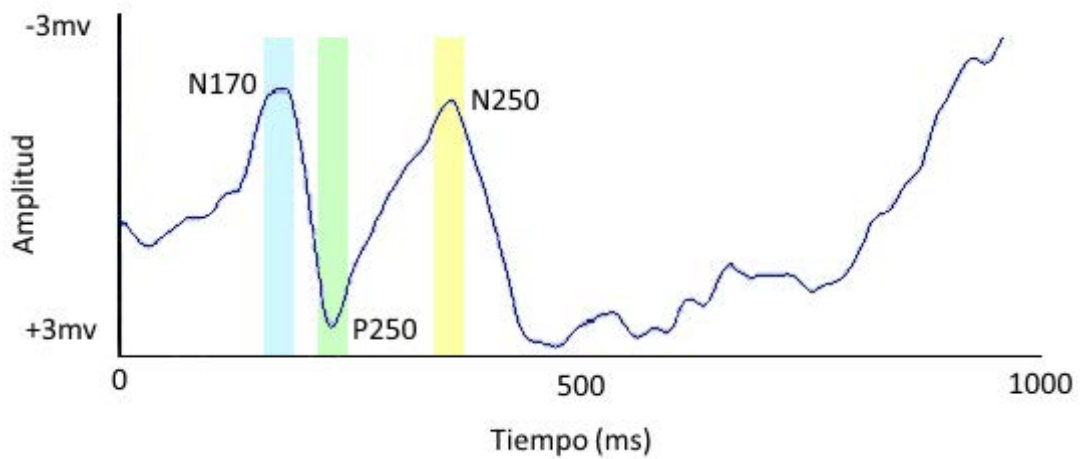


Figura 1. Gran promedio de los potenciales cerebrales evocados para la respuesta correcta en el grupo de 45 sujetos sanos para las ondas N170, P250 y N250. Dichos potenciales cerebrales evocados son presentados desde su localización Pz del cuero cabelludo. Primera cara de pares de caras diferentes y segunda cara de pares de caras diferentes.

## 5.2 Latencias de los ERP

No existen diferencias significativas entre las diferentes ondas en función de los pares de imágenes, siendo muy similares las medias y desviaciones típicas entre ellas (Tabla 1).

|    | N170             | P250             | N250            |
|----|------------------|------------------|-----------------|
| I1 | 172,44 +/- 8,86  | 231,51 +/- 10,92 | 256,25 +/-19,06 |
| I2 | 177,13 +/- 11,62 | 234,62 +/-11,04  | 255,80 +/-16,10 |
| D1 | 171,33 +/-10,73  | 228,46 +/- 11,48 | 263,90 +/-20,36 |
| D2 | 176,46 +/- 12,09 | 233,13 +/- 11,43 | 256,00 +/-11,67 |

Tabla 1. Medias y desviaciones típicas de las ondas N170, P250 y N250

I1: primera cara de pares de caras iguales

I2: segunda cara de pares de caras iguales

D1: primera cara de pares de caras diferentes

D2: segunda cara de pares de caras diferentes

### **5.3 Medias de la localización de fuentes**

#### **5.3.1 Para los estímulos de pares de caras iguales**

Durante la exposición de los pares de imágenes iguales, para la primera imagen, en ambas ondas (N170 y P250) comprobamos que la proyección de máxima intensidad apareció en las áreas temporales derechas, mientras que la más tardía N250, además de presentarse en áreas temporales derechas, migró hacia áreas occipitales inferiores derechas y un área frontal izquierda (Tabla 2 y Figura 2).

Sin embargo, en la segunda imagen de pares de caras iguales, en la N170 la actividad, además de estar presente en áreas temporales derechas, se desplazó también hacia dos áreas izquierdas, mientras que en la P250 la actividad fue exclusivamente izquierda, centrándose en un área supramarginal izquierda, un área parietal anterior izquierda, un área frontal izquierda y también un área temporal izquierda. Por el contrario, la más tardía onda negativa N250 permaneció localizada en áreas temporales derechas con cierta migración hacia áreas frontales derechas y un área rolándica derecha, no encontrándose áreas en el hemisferio izquierdo para dicha onda y condición (Tabla 2 y Figura 2).

| Grupo y prueba | Onda | AAL                 | BA | Coordenadas x, y, z |     |     | Valores tomográficos |
|----------------|------|---------------------|----|---------------------|-----|-----|----------------------|
| CGI1           | N170 | TEMPORAL MID R      | 21 | 66                  | -18 | -12 | 1958.865966          |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 66                  | -22 | -20 | 1654.845825          |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22 | 66                  | -18 | -4  | 1454.632812          |
|                |      | TEMPORAL POLE MID R | 21 | 54                  | 6   | -24 | 1317.442138          |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP R | 21 | 50                  | 6   | -20 | 1254.758911          |
|                | P250 | TEMPORAL MID R      | 21 | 66                  | -18 | -12 | 1638.050903          |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 66                  | -22 | -20 | 1341.834594          |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22 | 66                  | -18 | -6  | 1341.755737          |
|                |      | TEMPORAL POLE MID R | 21 | 50                  | 5   | -33 | 1042.938964          |
|                | N250 | OCCIPITAL INF R     | 18 | 30                  | -94 | -8  | 2504.395996          |
|                |      | LINGUAL R           | 18 | 28                  | -90 | -14 | 2094.434570          |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22 | 62                  | -14 | -8  | 1724.793212          |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 22 | 66                  | -18 | -8  | 1680.424438          |
|                |      | FRONTAL INF OPER L  | 44 | -54                 | 14  | 24  | 1602.978149          |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 37 | 54                  | -66 | -8  | 1514.234863          |
| CGI2           | N170 | TEMPORAL INF R      | 37 | 54                  | -62 | -12 | 383.9012451          |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 37 | 54                  | -66 | 0   | 329.2291259          |
|                |      | TEMPORAL MID L      | 21 | -66                 | -26 | -8  | 262.1503906          |
|                |      | SUPRAMARGINAL L     | 2  | -66                 | -26 | 28  | 235.0315246          |
|                | P250 | POSTCENTRAL L       | 43 | -62                 | -10 | 32  | 990.7954101          |
|                |      | PRECENTRAL L        | 4  | -59                 | -6  | 32  | 925.0736084          |
|                |      | TEMPORAL MID L      | 21 | -66                 | -38 | -8  | 711.4836425          |
|                |      | SUPRAMARGINAL L     | 2  | -66                 | -26 | 24  | 683.5272827          |
|                | N250 | TEMPORAL SUP R      | 22 | 62                  | -10 | 4   | 7254.224609          |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 21 | 66                  | -18 | -16 | 5524.899902          |
|                |      | ROLANDIC OPER R     | 48 | 58                  | 2   | 4   | 5456.633789          |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP R | 48 | 58                  | 2   | 2   | 5385.842773          |
|                |      | FRONTAL INF ORB R   | 38 | 46                  | 18  | -14 | 4827.194335          |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 62                  | -42 | -12 | 4650.796386          |
|                |      | FRONTAL INF OPER R  | 44 | 58                  | 10  | 24  | 4589.596191          |
|                |      |                     |    |                     |     |     |                      |

Tabla 2. Medias de la intensidad de la actividad cerebral. CGI1, presentación de la primera cara de pares iguales, en el grupo de 45 sujetos sanos del primer estudio. CGI2, presentación de la segunda cara de pares iguales, en el mismo grupo de sujetos sanos del primer estudio. Esta tabla es el sumario de las áreas de proyecciones significativas de máxima intensidad con sus localizaciones específicas en I1, primera cara de pares de caras iguales, I2 segunda cara de pares de caras iguales, para las ondas o componentes ERP N170, P250 y N250. AAL=etiqueta anatómica para el Atlas Cerebral probabilístico (PBA). BA=áreas de Brodman; x, y, z Coordenadas MNI.

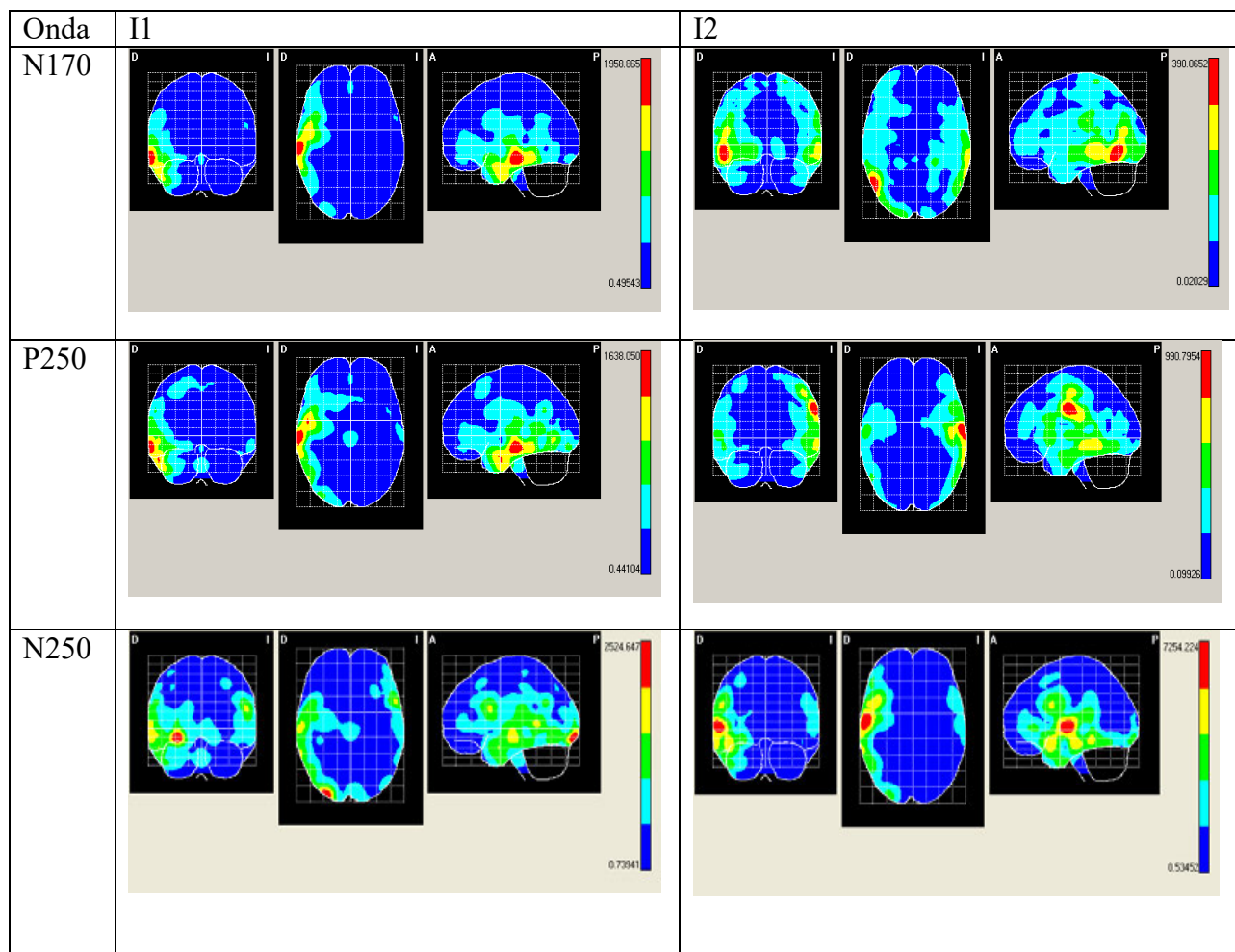


Figura 2. Mapas de medias de la proyección de intensidad de la actividad cerebral. I1 Primera cara de pares de caras iguales. I2 segunda cara de pares de caras iguales para las ondas N170, P250 y N250. Color rojo: áreas de proyección de máxima intensidad.

### **5.3.2 Para los estímulos de pares de caras diferentes:**

En relación con el par de caras diferentes, centrándose en la primera cara, en la onda N170 apareció una actividad dispersa en áreas temporales medias y anteriores, parietales, frontales inferiores e insulares del hemisferio derecho presentando también un área supramarginal izquierda y un área parietal izquierda además del área rolándica operacional izquierda. Sin embargo, la P250 mantuvo su actividad exclusivamente en áreas derechas pero con predominio temporal. Por otro lado, la N250, que migraba hacia zonas occipitales derechas en el caso de la primera cara de pares de caras iguales, en estos mismos sujetos sanos, permaneció sin embargo focalizada en áreas temporales derechas en el caso de la primera cara de pares de caras diferentes (Tabla 3 y Figura3).

En respuesta a la segunda cara de pares diferentes, en la onda N170 se comprueba una actividad temporal media y anterior derecha, así como rolándica derecha, frontal inferior del hemisferio derecho e insular mientras que en la onda P250 la actividad se centró en áreas supramarginales izquierdas y parietales izquierdas así como temporales posteriores derechas con un área occipital derecha y el área lingual derecha. Por lo tanto, durante la P250, existió una migración similar a la observada en la segunda cara de pares de caras iguales, es decir, existió una migración hacia áreas anteriores del hemisferio izquierdo indicando un análisis cognitivo de dicho hemisferio izquierdo, fenómeno normal durante el procesamiento de caras en sujetos normales. La más tardía onda N250 se localizó sin embargo en áreas temporales derechas., igual que ocurre durante la segunda cara de pares de caras iguales, pero esta vez sin migración hacia áreas frontales derechas (Tabla 3 y Figura3).

Resumiendo de una manera general podríamos afirmar que la primera cara se localizó en el hemisferio posterior derecho mientras que la segunda cara se localizó en el hemisferio izquierdo o bilateralmente.

| Grupo y prueba | Onda | AAL                 | BA    | Coordenadas x, y, z |     |     | Valores tomográficos |
|----------------|------|---------------------|-------|---------------------|-----|-----|----------------------|
| GCD1           | N170 | TEMPORAL MID R      | 21    | 66                  | -22 | -12 | 398.2283630          |
|                |      | TEMPORALPOLE SUP R  | 38    | 46                  | 14  | -16 | 367.7812500          |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 21    | 62                  | -22 | -6  | 356.7435302          |
|                |      | FRONTAL INF ORB R   | 38    | 46                  | 18  | -12 | 338.1277771          |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20    | 62                  | -22 | -20 | 334.0574646          |
|                |      | SUPRAMARGINAL L     | 2     | -66                 | -26 | 24  | 331.9561462          |
|                |      | PRECENTRAL R        | 6     | 58                  | 2   | 32  | 290.6754455          |
|                |      | INSULA R            | 48    | 50                  | 10  | -4  | 277.6292724          |
|                |      | POSTCENTRAL L       | 3     | -38                 | -34 | 64  | 264.3113708          |
|                |      | ROLANDIC OPER L     | 48    | -62                 | -6  | 8   | 256.8149414          |
|                |      | FRONTAL SUP R       | 6     | 22                  | -2  | 68  | 254.6920776          |
|                |      | POSTCENTRAL R       | 4     | 50                  | -18 | 52  | 253.5245819          |
|                |      | FRONTAL MID R       | 6     | 42                  | -6  | 56  | 251.4111022          |
|                | P250 | TEMPORAL SUP R      | 22    | 62                  | -10 | 4   | 802.7957153          |
|                |      | ROLANDIC OPER R     | 48    | 62                  | -6  | 8   | 711.2272949          |
|                |      | HESCH L R           | 48    | 58                  | -10 | 8   | 703.3754882          |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20    | 62                  | -42 | -16 | 596.7208252          |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 20    | 66                  | -38 | -12 | 594.1374511          |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP R | 38    | 46                  | 14  | -16 | 507.6729126          |
|                |      | FRONTAL INF OPER R  | 44    | 58                  | 10  | 24  | 502.6540832          |
|                | N250 | TEMPORAL MID R      | 21    | 62                  | -18 | -12 | 1475.828613          |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20    | 62                  | -22 | -19 | 1255.335083          |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22    | 66                  | -18 | -6  | 1247.907714          |
| GCD2           | N170 | TEMPORAL MID R      | 21    | 66                  | -22 | -16 | 713.9511718          |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22,48 | 62                  | -10 | 4   | 632.0584106          |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20    | 66                  | -22 | -20 | 630.9935913          |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP R | 38    | 46                  | 14  | -16 | 496.8375244          |
|                |      | ROLANDIC OPER R     | 22    | 62                  | -14 | 12  | 490.3838806          |
|                |      | FRONTAL INF OPER R  | 44    | 54                  | 14  | 28  | 455.1533203          |
|                |      | FRONTAL INF ORB R   | 38    | 46                  | 18  | -14 | 447.9981079          |
|                |      | INSULA R            | 38    | 44                  | 14  | -12 | 447.1866455          |
|                | P250 | SUPRAMARGINAL L     | 2, 48 | -62                 | -26 | 36  | 706.1777343          |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 37    | 54                  | -62 | -8  | 640.6665649          |
|                |      | POSTCENTRAL L       | 1     | -62                 | -20 | 36  | 572.9979858          |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 37    | 54                  | -66 | -2  | 552.1198730          |
|                |      | OCCIPITAL INF R     | 18    | 30                  | -94 | -8  | 520.0734863          |
|                |      | PARIETAL INF L      | 3     | -58                 | -26 | 44  | 480.5082397          |
|                |      | LINGUAL R           | 18    | 30                  | -94 | -15 | 432.9873352          |
|                | N250 | TEMPORAL MID R      | 20    | 66                  | -38 | -12 | 1058.205932          |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20    | 66                  | -38 | -15 | 1022.474548          |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22    | 62                  | -14 | -8  | 712.3554077          |

Tabla 3. Medias de la intensidad de la actividad cerebral. CGD1, presentación de la primera cara de pares diferentes, en el grupo de 45 sujetos sanos del primer estudio. CGD2, presentación de la segunda cara de pares diferentes, en el mismo grupo de sujetos sanos del primer estudio. Esta tabla es el sumario de las áreas de proyecciones significativas de máxima intensidad con sus localizaciones específicas en D1, primera cara de pares de caras diferentes, D2 segunda cara de pares de caras diferentes, para las ondas o componentes ERP N170, P250 y N250. AAL=etiqueta anatómica para el Atlas Cerebral probabilístico (PBA). BA=áreas de Brodman; x, y, z Coordenadas MNI.



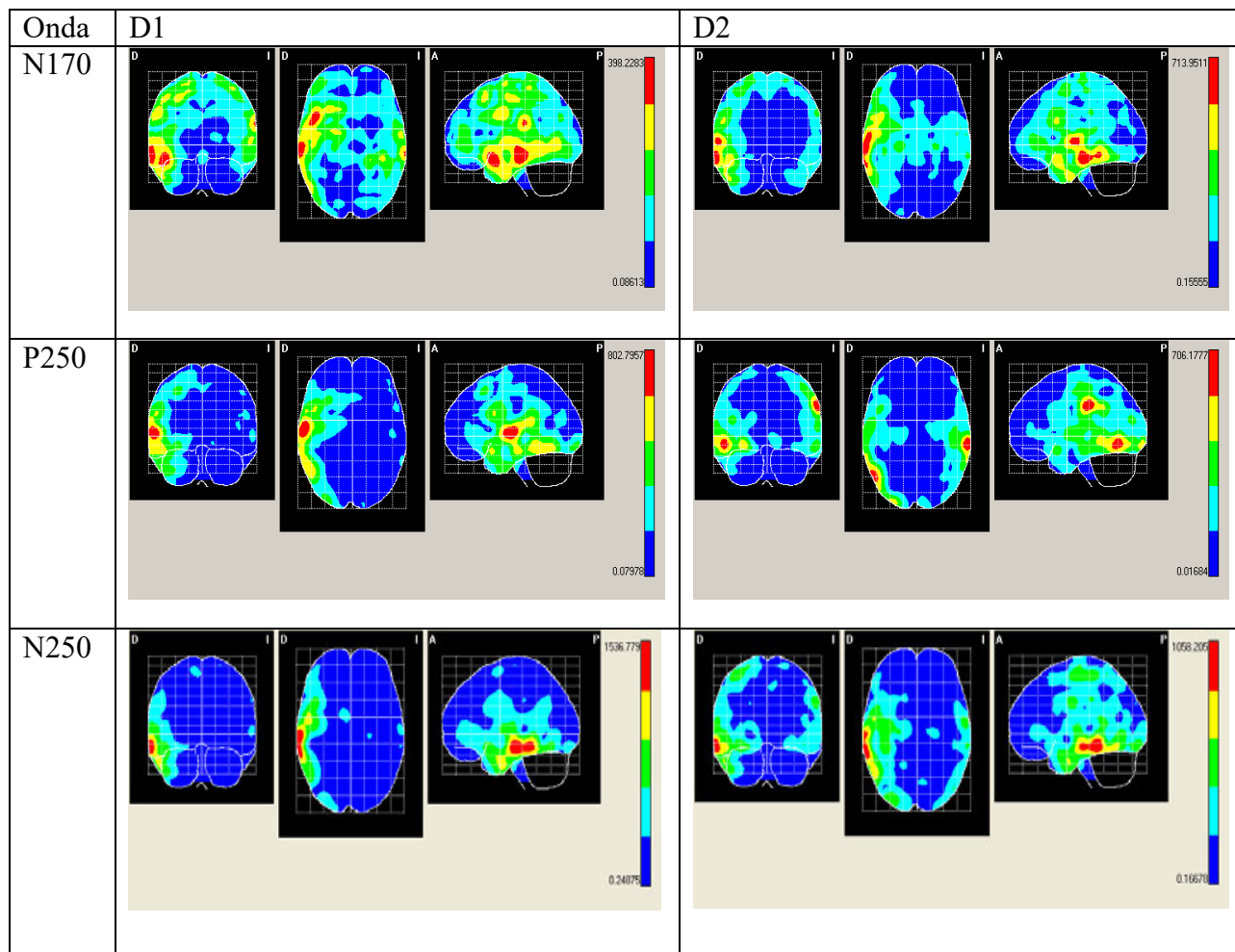


Figura 3. Mapas de medias de la proyección de intensidad de la actividad cerebral. D1 primera cara de pares de caras diferentes. D2 segunda cara de pares de caras diferentes; para las ondas N170, P250 y N250. Color rojo: áreas de proyección de máxima intensidad.

## 5.4 Diferencias de la localización de fuentes

Durante la tarea de pares de caras iguales las diferencias significativas se encuentran a favor de la primera cara, en la onda N170, en áreas parietales angulares derechas. En la P250, las diferencias significativas fueron a favor de la primera cara en áreas frontales superiores orbitales izquierdas mientras que en esta última onda la diferencia se encontró muy pronunciada a favor de la segunda cara en el área angular izquierda (Tabla 4, Figura 4.1, Figura 4.2 y Figura 4.3). No hubo diferencias significativas para la segunda cara de pares de caras iguales en N170.

Durante la tarea de pares de caras diferentes las diferencias en la onda N170 fueron a favor de la primera cara en áreas parietales izquierdas y angulares izquierdas mientras que fueron a favor de la segunda cara en áreas angulares derechas, supramarginales derechas, occipitales derechas así como en áreas mediales temporales bilaterales (Tabla 4, Figura 4.1 Figura 4.2 y Figura 4.3). En la onda P250 todas las diferencias fueron a favor de la primera cara, con un predominio de áreas anteriores izquierdas, concretamente en las áreas cingulada anterior, frontal orbital superior y medial izquierdas, con la excepción del área frontal orbital medial derecha (Tabla 4, Figura 4.1, Figura 4.2 y Figura 4.3).

De manera general, las diferencias en N170 están asociadas con áreas posteriores mientras que en P250 están asociadas con áreas anteriores (Tabla 4, Figura 4.1, Figura 4.2 y Figura 4.3).

Concretamente, en el segundo par de imágenes diferentes las diferencias en la onda N170

(involucrada en el reconocimiento sensorial de caras) de manera general se centran en áreas parietales bilaterales mientras que en la onda P250 (involucrada en el procesamiento perceptivo de caras) se diferencian en áreas frontales izquierdas principalmente.

| Condi-<br>ción | Onda | AAL                      | BA | X   | Y   | Z   | T2<br>Hotelling | Primera<br>cara | Segunda<br>cara |
|----------------|------|--------------------------|----|-----|-----|-----|-----------------|-----------------|-----------------|
| I              | N170 | ANGULAR R                | 39 | 54  | -66 | 39  | 64.3408***      | <b>253.3611</b> | 97.3006         |
|                | P250 | ANGULAR L                | 39 | -54 | -58 | 36  | 29.8788***      | 157.7530        | <b>176.1452</b> |
|                |      | FRONTAL SUP<br>ORBITAL L | 11 | -14 | 34  | -24 | 26.8853**       | <b>56.6859</b>  | 12.3708         |
| D              | N170 | SUPRAMARGINAL R          | 40 | 62  | -46 | 32  | 54.0145***      | 79.2937         | <b>259.4312</b> |
|                |      | PARIETAL SUP L           | 2  | -42 | -42 | 56  | 50.5097***      | <b>196.9983</b> | 93.7320         |
|                |      | ANGULAR R                | 48 | 50  | -46 | 31  | 50.3210***      | 25.2877         | <b>74.0704</b>  |
|                |      | POSTCENTRAL L            | 2  | -46 | -38 | 56  | 50.0490***      | <b>184.1804</b> | 122.1755        |
|                |      | TEMPORAL MID L           | 37 | -50 | -62 | 16  | 49.2444***      | 57.3880         | <b>67.8237</b>  |
|                |      | PARIETAL INF L           | 2  | -46 | -40 | 56  | 48.9711**       | <b>187.5730</b> | 106.0145        |
|                |      | TEMPORAL MID R           | 39 | 50  | -62 | 20  | 44.5704**       | 86.3227         | <b>98.1787</b>  |
|                |      | OCCIPITAL MID R          | 39 | 50  | -66 | 24  | 42.0277**       | 118.5842        | <b>148.8739</b> |
|                | P250 | ANGULAR L                | 39 | -45 | -58 | 32  | 41.0155**       | <b>53.5756</b>  | 37.4898         |
|                |      | FRONTAL SUP ORB L        | 11 | -10 | 65  | -18 | 51.4838***      | <b>38.7301</b>  | 28.2197         |
|                |      | FRONTAL MID ORB L        | 46 | -6  | 59  | -12 | 49.1890***      | <b>76.9885</b>  | 57.8245         |
|                |      | CINGULUM ANT L           | 32 | -14 | 46  | -4  | 47.9967***      | <b>15.9143</b>  | 13.5298         |
|                |      | FRONTAL MID ORB R        | 46 | 2   | 46  | -8  | 45.9385***      | <b>64.1748</b>  | 50.1691         |

Tabla 4. Sumario de las diferencias significativas entre las áreas de proyección de máxima intensidad, con sus localizaciones anatómicas específicas, teniendo en cuenta las diferencias estadísticamente significativas de la T2 Hotelling dependiente en la temprana onda N170 y la tardía P250, durante las diferentes tareas: I, pares de caras iguales; D, pares de caras diferentes. AAL, etiqueta anatómica correspondiente al Atlas cerebral probabilístico (PBA). BA, áreas de Brodmann. X, Y, Z, coordenadas correspondientes al PBA, en los tres ejes espaciales.

\*\*\*p< 0.001 \*\*p<0.01

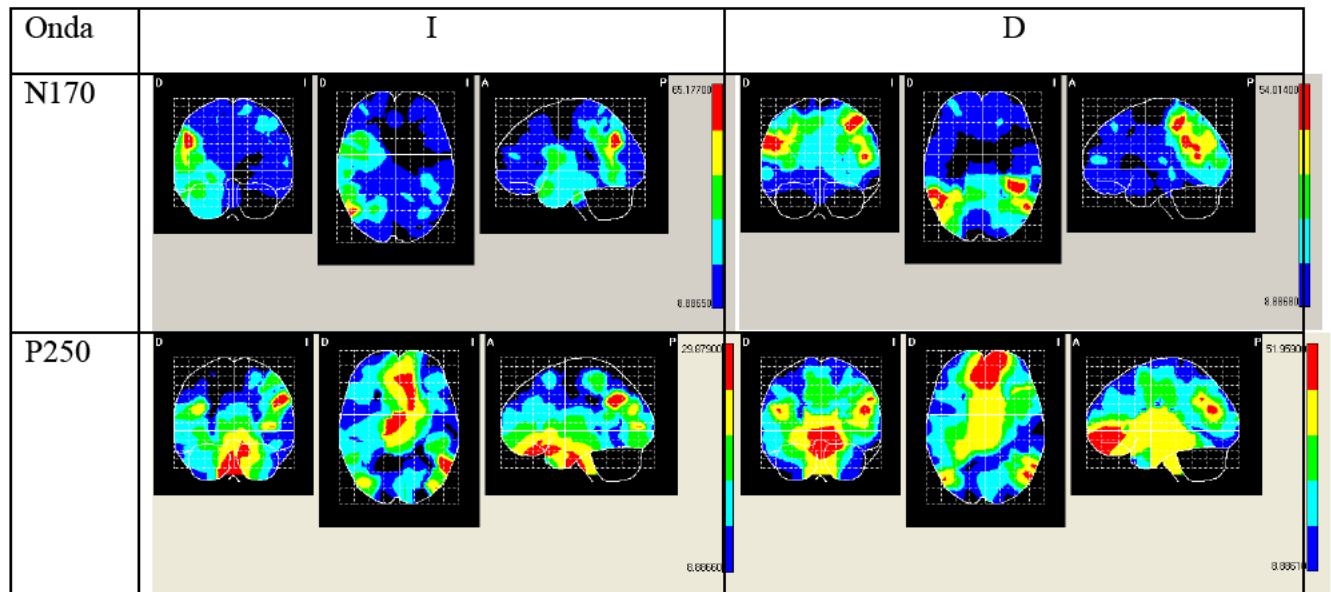


Figura 4.1. Diferencias significativas del mapeo estadístico (SM) de la T2 Hotelling dependiente, durante las diferentes tareas, en la onda temprana N170 y la onda tardía P250, en el grupo de 45 sujetos sanos del primer estudio. Color Rojo  $p < 0,01$ ; I: pares de caras iguales; D pares de caras diferentes. Para un margen de error estadístico de  $p < 0,05$ .

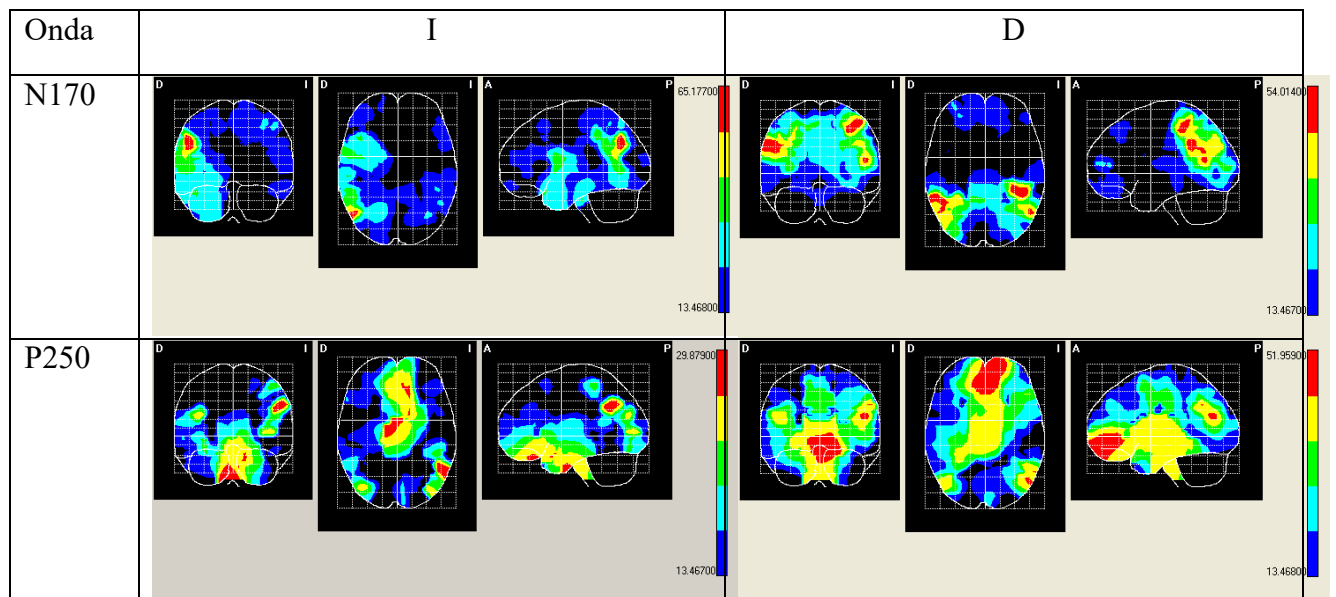


Figura 4.2. Diferencias significativas del mapeo estadístico (SM) de la T2 Hotelling dependiente, durante las diferentes tareas, en la onda temprana N170 y la onda tardía P250, en el grupo de 45 sujetos sanos del primer estudio. Color Rojo  $p < 0,01$ ; I: pares de caras iguales; D: pares de caras diferentes. Para un margen de error estadístico de  $p < 0,01$ .

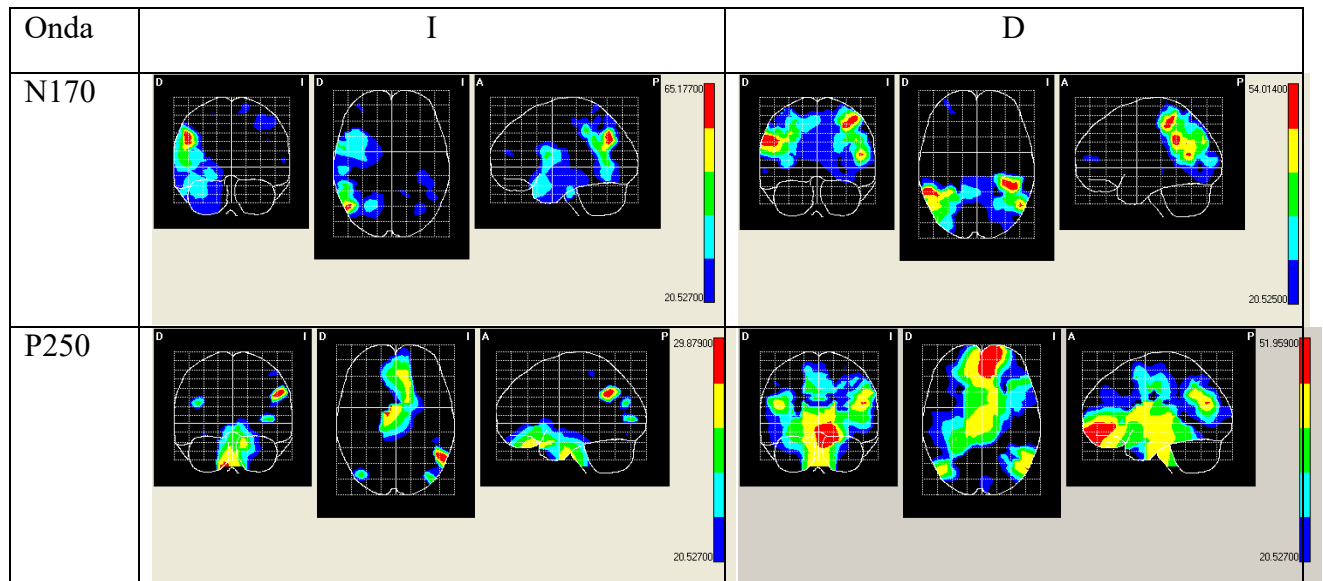


Figura 4.3. Diferencias significativas del mapeo estadístico (SM) de la T2 Hotelling dependiente, durante las diferentes tareas, en la onda temprana N170 y la onda tardía P250, en el grupo de 45 sujetos sanos del primer estudio. Color Rojo  $p < 0,01$ ; I: pares de caras iguales; D pares de caras diferentes. Para un margen de error estadístico de  $p < 0,001$ .

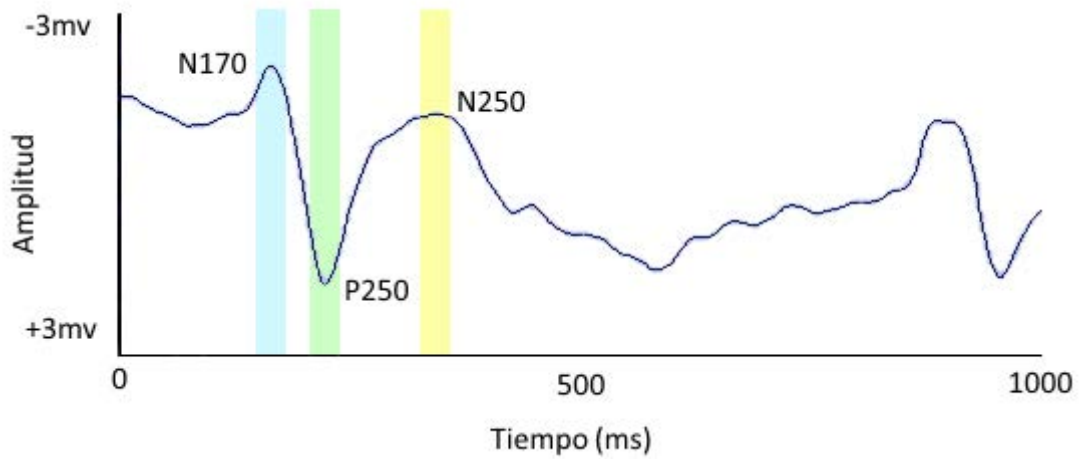
## **B) Segundo estudio**

### **5.5 Morfología de las ondas**

En la morfología de las ondas aparece un primer pico negativo N170, seguido de un valle positivo P250 y termina en otro pico negativo N250 muy acentuado en los pacientes esquizofrénicos en la primera cara de pares de caras diferentes (Figura 5); los mismos componentes aparecen identificados en la segunda cara de pares de caras diferentes pero de forma inversa en el componente N250 pues aparece más nítido y acentuado en los sujetos controles en dicha segunda cara de pares de caras diferentes (Figura 6).

## Primera cara

### *Controles*



### *Pacientes*

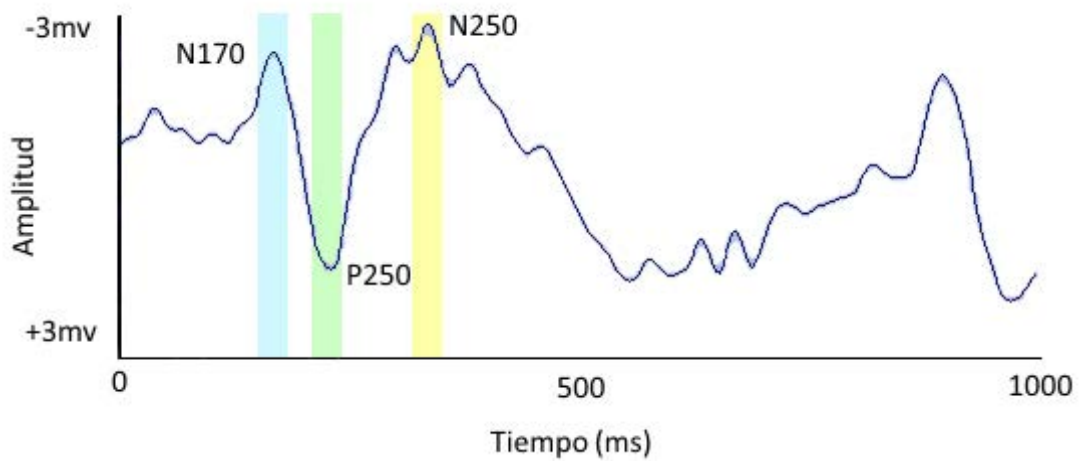
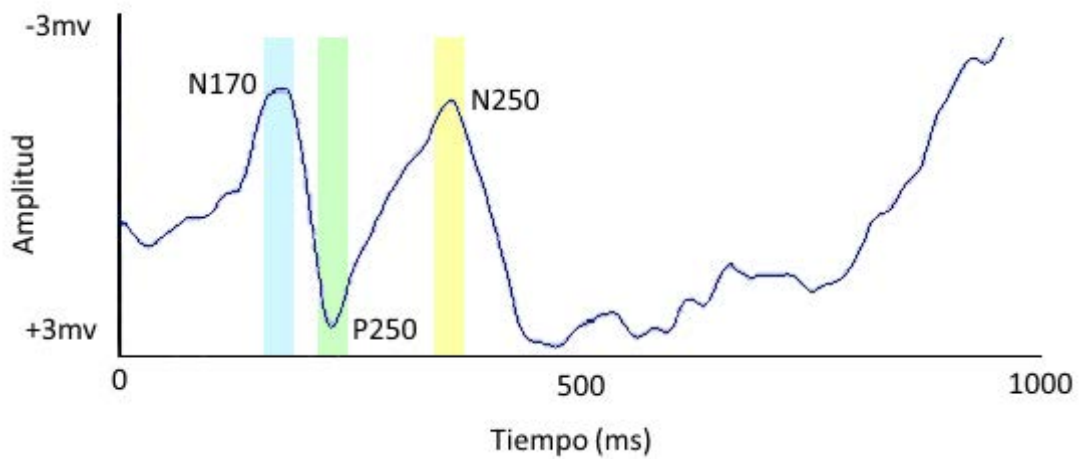


Figura 5. Gran promedio de los potenciales cerebrales evocados para la respuesta correcta en los sujetos controles y los pacientes esquizofrénicos para las ondas N170, P250 y N250 de la primera cara de pares de caras diferentes. Dichos potenciales cerebrales evocados son presentados desde el electrodo Pz del cuero cabelludo.



## Segunda cara

### *Controles*



### *Pacientes*

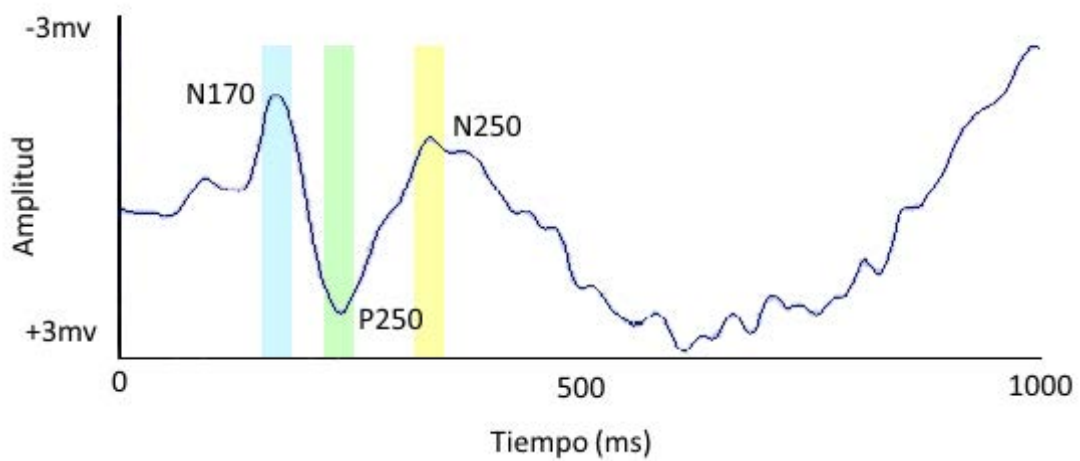


Figura 6. Gran promedio de los potenciales cerebrales evocados para la respuesta correcta en los sujetos controles y los pacientes esquizofrénicos para las ondas N170, P250 y N250 de la segunda cara de pares de caras diferentes. Dichos potenciales cerebrales evocados son presentados desde el electrodo Pz del cuero cabelludo.

## 5.6 Latencias de los ERP

Las latencias medias se situaron en la onda N170 alrededor de los 170 milisegundos, en la onda P250 alrededor de los 230 milisegundos y en la N250 alrededor de los 260 milisegundos, para ambos grupos. No existieron diferencias significativas en las latencias de los tres componentes de los potenciales evocados analizados, N170, P250 y N250 entre ambos grupos, pacientes esquizofrénicos y sujetos controles (Tabla 5).

|       | Esquizofrénicos |          | Controles |          |        |      |
|-------|-----------------|----------|-----------|----------|--------|------|
| Ondas | X               | DS       | X         | DS       | t      | Sig  |
| I 1   |                 |          |           |          |        |      |
| N170  | 174,1538        | 20,27250 | 173,8500  | 10,62903 | -,056  | ,955 |
| P250  | 228,6154        | 12,95208 | 232,7000  | 10,90196 | ,977   | ,336 |
| N250  | 263,4615        | 16,6614  | 256,2500  | 19,0618  | -1,114 | ,274 |
| I 2   |                 |          |           |          |        |      |
| N170  | 181,0769        | 15,58558 | 177,1000  | 13,20646 | -,788  | ,437 |
| P250  | 233,2308        | 15,51637 | 236,9500  | 12,98775 | ,791   | ,435 |
| N250  | 258,3076        | 14,0260  | 255,8000  | 16,1003  | -,459  | ,649 |
| D1    |                 |          |           |          |        |      |
| N170  | 173,2308        | 18,29915 | 171,2000  | 14,59849 | -,353  | ,726 |
| P250  | 238,0769        | 18,27777 | 230,4500  | 12,63860 | -1,42  | ,166 |
| N250  | 264,0000        | 11,2297  | 263,9000  | 20,3596  | -,016  | ,987 |
| D2    |                 |          |           |          |        |      |
| N170  | 186,9231        | 10,32361 | 179,6000  | 14,48556 | -1,57  | ,125 |
| P250  | 234,6923        | 19,17631 | 235,0000  | 11,62574 | ,058   | ,954 |
| N250  | 255,7692        | 15,0064  | 256,0000  | 11,6664  | ,050   | ,961 |

Tabla 5. Medias y desviaciones típicas de las latencias de las ondas N170, P250 y N250 de ambos grupos, pacientes esquizofrénicos y sujetos controles.

I1: primera cara de pares de caras iguales

I2: segunda cara de pares de caras iguales

D1: primera cara de pares de caras diferentes

D2: segunda cara de pares de caras diferentes

## **5.7 Medias de la localización de fuentes**

### **5.7.1 Para los estímulos de pares de caras iguales**

En relación con la primera cara de pares de caras iguales, en los sujetos controles, tanto la N170 como la P250 fueron localizadas en áreas temporales derechas mientras que la más tardía N250, además de presentarse en dichas áreas temporales derechas migró hacia áreas occipitales inferiores derechas y un área frontal izquierda (Tabla 6.1 y Figura 7.1).

En la primera cara de pares iguales, para los pacientes esquizofrénicos, tanto N170 como P250 fueron localizadas en las mismas áreas temporales que para los sujetos controles. Sin embargo, N250 migró al hemisferio izquierdo, concretamente hacia áreas occipitales, parietales y temporales izquierdas y un área motora derecha (Tabla 6.2 y Figura 7.1).

Para la segunda cara de pares iguales, en los sujetos controles, la N170 fue localizada en las mismas áreas que la N170 de la primera cara de pares iguales, es decir en áreas temporales del hemisferio derecho, sin embargo la P250, además de estar localizada en estas mismas áreas temporales, presentó también una migración hacia áreas centrales del hemisferio izquierdo, concretamente al área postcentral izquierda, perteneciente a áreas parietales anteriores, y a la vecina área precentral izquierda, perteneciente a áreas frontales de manera posterior así, como a otras tres áreas izquierdas. Es decir, dicha migración se dirigió hacia áreas anteriores del hemisferio izquierdo. Por el contrario, la más tardía onda negativa N250 permaneció localizada

en áreas temporales derechas con cierta migración hacia áreas frontales derechas y un área rolándica derecha, no encontrándose áreas en el hemisferio izquierdo para dicha onda y condición (Tabla 6.1, Figura 7.1).

Para la segunda cara de pares iguales, en los pacientes esquizofrénicos, ya hubo diferencias mayores respecto a los sujetos controles incluso desde la temprana onda N170, que migró a áreas temporales izquierdas, occipitales izquierdas y parietales izquierdas así como a dos áreas frontales derechas; la P250 presentó también un predominio izquierdo como en los sujetos controles, pero en vez de quedarse en las áreas centrales, se dispersa por todo el hemisferio izquierdo, concretamente en áreas occipitales izquierdas, temporales izquierdas, parietales izquierdas, frontales izquierdas y el área rolándica operacional izquierda así como, más débilmente, en tres áreas temporales derechas y una occipital derecha; posiblemente dicho fenómeno refleje la dificultad del hemisferio izquierdo de los pacientes esquizofrénicos para procesar la información de la segunda cara, incluso en los pares de caras iguales; la N250, se localizó en áreas temporales derechas pero además, a diferencia de los sujetos controles, dicha N250 se dispersó por el hemisferio izquierdo, concretamente en áreas frontales izquierdas, temporales izquierdas y parietales y motoras izquierdas, dispersándose también en otras tres áreas derechas (Tabla 6.2, Figura 7.1).

| Grupo y prueba | Onda | AAL                 | BA | Coordenadas x, y, z |     |     | Valor tomográfico |
|----------------|------|---------------------|----|---------------------|-----|-----|-------------------|
| GCI1           | N170 | TEMPORAL MID R      | 21 | 66                  | -18 | -12 | 3481.799072       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 66                  | -37 | -15 | 3065.213623       |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22 | 66                  | -18 | -6  | 2823.666503       |
|                | P250 | TEMPORAL MID R      | 21 | 66                  | -18 | -16 | 3183.254638       |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22 | 66                  | -18 | -6  | 2580.807128       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 66                  | -32 | -16 | 2577.660156       |
|                | N250 | OCCIPITAL INF R     | 18 | 30                  | -94 | -8  | 2504.395996       |
|                |      | LINGUAL R           | 18 | 28                  | -90 | -14 | 2094.434570       |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22 | 62                  | -14 | -8  | 1724.793212       |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 22 | 66                  | -18 | -8  | 1680.424438       |
|                |      | FRONTAL INF OPER L  | 44 | -54                 | 14  | 24  | 1602.978149       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 37 | 54                  | -66 | -8  | 1514.234863       |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 21 | 66                  | -18 | -12 | 1209.843017       |
| GCI2           | N170 | TEMPORAL SUP R      | 22 | 66                  | -18 | -6  | 1013.443481       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 66                  | -22 | -20 | 990.0680542       |
|                |      | POSTCENTRAL L       | 43 | -62                 | -6  | 32  | 1369.866210       |
|                | P250 | PRECENTRAL L        | 4  | -59                 | -6  | 32  | 1339.804199       |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 21 | 66                  | -22 | -12 | 1271.546875       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 66                  | -38 | -15 | 1108563720        |
|                |      | TEMPORAL SUP L      | 22 | -62                 | -14 | 8   | 1026.912231       |
|                |      | HESCHL L            | 22 | -62                 | -13 | 8   | 1016.604492       |
|                |      | ROLANDIC OPER L     | 48 | -62                 | -6  | 8   | 860.4700317       |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22 | 62                  | -10 | 4   | 7254.224609       |
|                | N250 | TEMPORAL MID R      | 21 | 66                  | -18 | -16 | 5524.899902       |
|                |      | ROLANDIC OPER R     | 48 | 58                  | 2   | 4   | 5456.633789       |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP R | 48 | 58                  | 2   | 2   | 5385.842773       |
|                |      | FRONTAL INF ORB R   | 38 | 46                  | 18  | -14 | 4827.194335       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 62                  | -42 | -12 | 4650.796386       |
|                |      | FRONTAL INF OPER R  | 44 | 58                  | 10  | 24  | 4589.596191       |

Tabla 6.1. Medias de la intensidad de la actividad cerebral de los sujetos controles, en pares de caras iguales. GCI1, presentación de la primera cara de pares iguales, en el grupo de sujetos controles. GCI2, presentación de la segunda cara de pares iguales, en el mismo grupo de sujetos controles. Esta tabla es el sumario de las áreas de proyecciones significativas de máxima intensidad con sus localizaciones específicas en I1, primera cara de pares de caras iguales, I2 segunda cara de pares de caras iguales, para las ondas o componentes ERP N170, P250 y N250. AAL=etiqueta anatómica para el Atlas Cerebral probabilístico (PBA). BA=áreas de Brodman; x, y, z. Coordenadas MNI.

| Grupo y prueba | Onda | AAL                  | BA | Coordenadas x, y, z |     |     | Valor tomográfico |
|----------------|------|----------------------|----|---------------------|-----|-----|-------------------|
| GEI1           | N170 | TEMPORAL MID R       | 20 | 66                  | -38 | -12 | 6397.596679       |
|                |      | TEMPORAL INF R       | 20 | 66                  | -38 | -15 | 6212.245605       |
|                | P250 | TEMPORAL MID R       | 20 | 66                  | -38 | -12 | 3708.034179       |
|                |      | TEMPORAL INF R       | 20 | 66                  | -38 | -15 | 3592.722656       |
|                | N250 | SUPRAMARGINAL L      | 2  | -66                 | -26 | 24  | 795.7824707       |
|                |      | POSTCENTRAL L        | 2  | -66                 | -22 | 24  | 778.9981079       |
|                |      | OCCIPITAL INF L      | 19 | -46                 | -78 | -12 | 739.5583496       |
|                |      | ROLANDIC OPER L      | 48 | -62                 | -6  | 8   | 708.1298828       |
|                |      | TEMPORAL SUP L       | 48 | -62                 | -6  | 4   | 676.6535644       |
|                |      | TEMPORAL INF L       | 37 | -54                 | -62 | -8  | 642.2511596       |
|                |      | PARIETAL SUP L       | 40 | -38                 | -50 | 60  | 630.0760498       |
|                |      | SUPP MOTOR AREA R    | 6  | 10                  | 2   | 68  | 599.2278442       |
|                |      | FUSIFORM L           | 19 | -38                 | -83 | -14 | 595.3536987       |
|                |      | TEMPORAL MID L       | 37 | -54                 | -63 | -4  | 589.6052856       |
|                |      | ANGULAR L            | 39 | -48                 | -66 | 36  | 564.1730957       |
|                |      | FRONTAL SUP L        | 6  | -18                 | -2  | 68  | 537.2097778       |
| GEI2           | N170 | OCCIPITAL INF L      | 19 | -46                 | -74 | -12 | 484.4714050       |
|                |      | FRONTAL MID R        | 8  | 30                  | 22  | 52  | 460.5847778       |
|                |      | TEMPORAL MID L       | 21 | -54                 | 2   | -24 | 423.6798095       |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP L  | 38 | -50                 | 10  | -20 | 403.9360656       |
|                |      | TEMPORAL INF L       | 20 | -50                 | -1  | -32 | 383.8838195       |
|                |      | SUPRAMARGINAL L      | 40 | -62                 | -34 | 36  | 317.7927246       |
|                |      | PRECUNEUS L          | 1  | -14                 | -46 | 72  | 303.2257995       |
|                |      | POSTCENTRAL L        | 43 | -62                 | -6  | 32  | 293.6376953       |
|                |      | FRONTAL INF OPER R   | 44 | 50                  | 14  | 32  | 291.5883178       |
|                | P250 | OCCIPITAL INF L      | 37 | -50                 | -70 | -12 | 438.7648315       |
|                |      | SUPRAMARGINAL L      | 2  | -66                 | -26 | 24  | 407.6158142       |
|                |      | TEMPORAL SUP L       | 48 | -58                 | -3  | 4   | 388.7002563       |
|                |      | ROLANDIC OPER L      | 48 | -58                 | -1  | 4   | 387.8834838       |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP L  | 48 | -54                 | 6   | 0   | 358.2290649       |
|                |      | PRECENTRAL L         | 6  | -26                 | -22 | 72  | 355.3047485       |
|                |      | TEMPORAL MID R       | 21 | 66                  | -22 | -12 | 336.9579772       |
|                |      | POSTCENTRAL L        | 4  | -22                 | -26 | 72  | 324.3548278       |
|                |      | FRONTAL MID L        | 6  | -30                 | 6   | 64  | 315.0092163       |
|                |      | FRONTAL SUP L        | 6  | -27                 | 6   | 64  | 314.4087524       |
|                |      | TEMPORAL INF R       | 37 | 54                  | -58 | -12 | 307.8183288       |
|                |      | TEMPORAL MID L       | 21 | -54                 | 2   | -16 | 306.6954956       |
|                |      | OCCIPITAL MID R      | 19 | 42                  | -82 | 16  | 303.0839538       |
|                |      | TEMPORAL POLE MID R  | 21 | 50                  | 6   | -24 | 302.0780029       |
|                |      | PARIETAL INF L       | 40 | -58                 | -42 | 44  | 274.3979492       |
|                | N250 | TEMPORAL MID R       | 20 | 66                  | -38 | -12 | 802.8120117       |
|                |      | TEMPORAL INF R       | 20 | 62                  | -42 | -12 | 755.2025146       |
|                |      | PRECENTRAL L         | 6  | -22                 | -22 | 72  | 702.2852172       |
|                |      | SUPP MOTOR AREA R    | 6  | 10                  | 2   | 68  | 610.0109863       |
|                |      | SUPP MOTOR AREA L    | 6  | 0                   | -10 | 68  | 594.4885253       |
|                |      | PARACENTRAL LOBULE L | 6  | -2                  | -14 | 68  | 589.4047241       |
|                |      | PRECENTRAL R         | 6  | 22                  | -22 | 72  | 581.6292114       |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP L  | 48 | -54                 | 6   | 0   | 533.8477172       |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP R  | 21 | 50                  | 6   | -20 | 531.6937255       |
|                |      | TEMPORAL SUP L       | 48 | -54                 | 3   | 0   | 528.9481811       |
|                |      | OCCIPITAL INF R      | 37 | 50                  | -64 | -16 | 550.0693359       |
|                |      | TEMPORAL POLE MID R  | 38 | 50                  | 10  | -23 | 515.5697631       |
|                |      | ROLANDIC OPER L      | 48 | -54                 | 2   | 2   | 513.0285644       |
|                |      | ANGULAR L            | 39 | -50                 | -70 | 28  | 510.9269409       |

Tabla 6.2. Medias de la intensidad de la actividad cerebral de los pacientes esquizofrénicos, en pares de caras iguales. CGI1, presentación de la primera cara de pares iguales, en el grupo de pacientes esquizofrénicos. CGI2, presentación de la segunda cara de pares iguales, en el mismo grupo de pacientes esquizofrénicos. Esta tabla es el sumario de las áreas de proyecciones significativas de máxima intensidad con sus localizaciones específicas en I1, primera cara de pares de caras iguales, I2 segunda cara de pares de caras iguales, para las ondas ERP N170, P250 y N250. AAL=etiqueta anatómica para el Atlas Cerebral probabilístico (PBA). BA=áreas de Brodman; x, y, z. Coordenadas MNI.

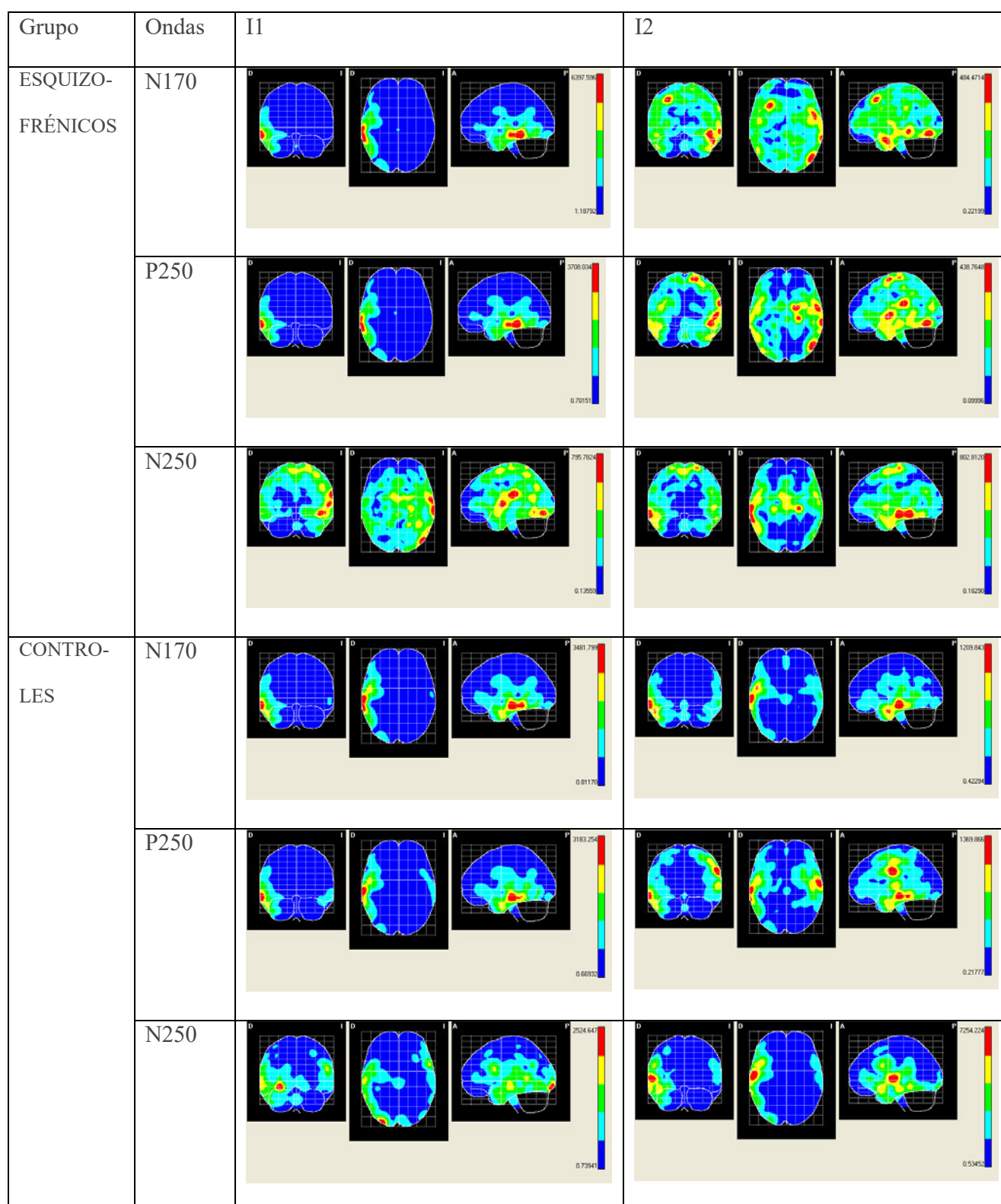


Figura 7.1 Mapas de medias de la proyección de intensidad cortical obtenida en cada grupo: pacientes esquizofrénicos y sujetos controles. I1, primera cara de pares de caras iguales. I2, segunda cara de pares de caras iguales. Color rojo: áreas de máxima intensidad.

### **5.7.2 Para los estímulos de pares de caras diferentes:**

Para la primera cara de pares de caras diferentes, en los sujetos controles, tanto la N170, la P250 y la N250 se localizaron mayoritariamente en áreas temporales derechas aunque la onda P250 migró débilmente hacia áreas frontales derechas, posteriores e inferiores así como un área rolándica derecha, fenómeno que no apareció en los pares de caras iguales; por otro lado, la N250, que migraba hacia zonas occipitales derechas en el caso de la primera cara de pares de caras iguales, en estos mismos sujetos controles, permaneció sin embargo focalizada en áreas temporales derechas para el caso de los pares de caras diferentes (Tabla 6.3, Figura 7.2).

Para la primera cara de pares de caras diferentes, en los pacientes esquizofrénicos, la N170 se localizó en áreas temporales derechas pero ya incluso en esta temprana onda, se apreció una migración hacia áreas anteriores y parietales izquierdas, fenómeno curioso que no se apreciaba en dichos pacientes esquizofrénicos cuando la primera cara pertenecía a pares de caras idénticas; no hemos encontrado explicación a este fenómeno pues los pacientes esquizofrénicos no tendrían una forma lógica de adivinar si las cara siguiente es diferente o no; es decir, durante la presentación de la primera cara, en los primeros instantes de la N170, no se explica que haya diferencias en la localización de la actividad cerebral durante la presentación de la primera imagen cuando la segunda imagen no se ha presentado aún. Dicha migración hacia el hemisferio izquierdo se observó por lo tanto en la P250 y la N250, esta última onda dispersa en áreas parietales izquierdas, frontales izquierdas, un área rolándica izquierda, e incluso también temporales izquierdas. Esta predominancia izquierda en N170, P250 y N250 confirma importantes diferencias en dichos pacientes esquizofrénicos con respecto a los sujetos controles,



indicando probablemente una dificultad en el procesamiento de caras, incluso para la primera cara de pares diferentes, en dichos pacientes esquizofrénicos (Tabla 6.4, Figura 7.2).

Para la segunda cara de pares de caras diferentes, en los sujetos controles, la N170 se localizó en zonas temporales derechas como para la primera cara de pares de caras iguales y diferentes, pero de manera más extensa en comparación con la segunda cara de pares de caras iguales; no obstante dicha onda N170 permaneció localizada en áreas temporales derechas principalmente, aunque con cierta dispersión a áreas frontales y rolándicas derechas. Sin embargo, durante la P250, además de la actividad posterior derecha existió una migración similar a la observada en la segunda cara de pares de caras iguales, es decir, existió una migración hacia áreas anteriores del hemisferio izquierdo, indicando un análisis cognitivo de dicho hemisferio izquierdo, fenómeno normal en el procesamiento de caras en sujetos controles sanos. La más tardía onda N250 se localizó sin embargo en áreas temporales derechas, al igual que ocurría durante la segunda cara de pares de caras iguales (Tabla 6.3, Figura 7.2).

Para la segunda cara de pares de caras diferentes, en los pacientes esquizofrénicos, la onda N170 se localizó de manera similar a los sujetos controles, en áreas temporales derechas, pero con extensión a áreas occipitales derechas e incluso frontales derechas; la onda P250 se localizó principalmente en las mismas áreas izquierdas que en el caso de los sujetos controles pero de forma bilateral. Además el área temporal activada fue izquierda, en vez de temporal derecha como en los sujetos controles. Asimismo, existió un área occipital derecha activada. Por último, la N250 en los pacientes esquizofrénicos también estuvo localizada en áreas temporales derechas pero, a diferencia de los sujetos controles, también hubo activadas áreas frontales izquierdas que indicarían, una vez más, una mayor dificultad de procesamiento de caras en

dichos pacientes esquizofrénicos (Tabla 6.4, Figura 7.2).

| Grupo y prueba | Onda | AAL                 | BA | Coordenadas x, y, z |     |     | Valor tomográfico |
|----------------|------|---------------------|----|---------------------|-----|-----|-------------------|
| GCD1           | N170 | TEMPORAL MID R      | 21 | 66                  | -18 | -16 | 1256.114379       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 62                  | -42 | -12 | 1079.607788       |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22 | 62                  | -18 | -4  | 898.8895263       |
|                | P250 | TEMPORAL SUP R      | 22 | 62                  | -10 | 4   | 1744.337158       |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 20 | 66                  | -38 | -12 | 1717.433959       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 62                  | -42 | -12 | 1668.852905       |
|                |      | ROLANDIC OPER R     | 22 | 62                  | -14 | 12  | 1337.432250       |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP R | 48 | 58                  | 2   | 0   | 1239.784057       |
|                |      | FRONTAL INF OPER R  | 44 | 58                  | 10  | 24  | 1057.571044       |
|                |      | PRECENTRAL R        | 44 | 54                  | 10  | 31  | 1042.779052       |
|                | N250 | TEMPORAL MID R      | 21 | 62                  | -18 | -12 | 1475.828613       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 62                  | -22 | -19 | 1255.335083       |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22 | 66                  | -18 | -6  | 1247.907714       |
| GCD2           | N170 | TEMPORAL SUP R      | 22 | 62                  | -10 | 4   | 1435.384399       |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 20 | 66                  | -38 | -12 | 1398.907470       |
|                |      | HESCHL R            | 48 | 62                  | -6  | 6   | 1356.253417       |
|                |      | ROLANDIC OPER R     | 48 | 62                  | -6  | 7   | 1339.935302       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 62                  | -42 | -16 | 1330.886840       |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP R | 38 | 46                  | 14  | -16 | 1213.183715       |
|                |      | FRONTAL INF ORB R   | 38 | 46                  | 18  | -14 | 1119.815307       |
|                |      | TEMPORAL POLE MID R | 38 | 50                  | 10  | -23 | 1080.775268       |
|                | P250 | SUPRAMARGINAL L     | 2  | -62                 | -26 | 36  | 1376.265747       |
|                |      | POSTCENTRAL L       | 43 | -62                 | -21 | 31  | 1211.444702       |
|                |      | TEMPORAL MID R      | 20 | 66                  | -38 | -12 | 1195.939819       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 62                  | -42 | -12 | 1142.258178       |
|                |      | PARIETAL INF L      | 3  | -58                 | -26 | 44  | 953.0520629       |
|                |      | OCCIPITAL INF R     | 19 | 34                  | -90 | -12 | 916.0499877       |
|                | N250 | TEMPORAL MID R      | 20 | 66                  | -38 | -12 | 1058.205932       |
|                |      | TEMPORAL INF R      | 20 | 66                  | -38 | -15 | 1022.474548       |
|                |      | TEMPORAL SUP R      | 22 | 62                  | -14 | -8  | 712.3554077       |

Tabla 6.3. Medias de la intensidad de la actividad cerebral de los sujetos controles, en pares de caras diferentes. CGD1, presentación de la primera cara de pares diferentes, en el grupo de sujetos controles. CGD2, presentación de la segunda cara de pares diferentes, en el mismo grupo de sujetos controles. Esta tabla es el sumario de las áreas de proyecciones significativas de máxima intensidad con sus localizaciones específicas en D1, primera cara de pares de caras diferentes, D2 segunda cara de pares de caras diferentes, para las ondas o componentes ERP N170, P250 y N250. AAL=etiqueta anatómica para el Atlas Cerebral probabilístico (PBA). BA=áreas de Brodman; x, y, z. Coordenadas MNI.

| Grupo y prueba | Onda | AAL                  | BA | Coordenadas x, y, z |     |     | Valor tomográfico |
|----------------|------|----------------------|----|---------------------|-----|-----|-------------------|
| GED1           | N170 | POSTCENTRAL L        | 43 | -62                 | -10 | 32  | 1116.995117       |
|                |      | TEMPORAL MID R       | 21 | 58                  | -6  | -20 | 976.6300659       |
|                |      | PRECENTRAL L         | 3  | -58                 | -2  | 36  | 905.9415283       |
|                |      | TEMPORAL INF R       | 21 | 54                  | -2  | -31 | 877.5419311       |
|                |      | TEMPORAL POLE MID R  | 21 | 54                  | 6   | -24 | 798.8397216       |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP R  | 38 | 54                  | 6   | -16 | 690.3916626       |
|                | P250 | POSTCENTRAL L        | 43 | -62                 | -6  | 32  | 1407.424072       |
|                |      | PRECENTRAL L         | 6  | -22                 | -18 | 72  | 941.5582885       |
|                |      | PRECENTRAL R         | 6  | 22                  | -18 | 72  | 868.9515380       |
|                |      | FRONTAL INF OPER L   | 44 | -58                 | 14  | 20  | 865.6956176       |
|                |      | PARACENTRAL LOBULE L | 6  | -2                  | -14 | 68  | 849.4118042       |
|                |      | POSCENTRAL L         | 43 | -62                 | -6  | 32  | 1463.837524       |
|                | N250 | SUPRAMARGINAL L      | 2  | -62                 | -30 | 36  | 1211.162109       |
|                |      | TEMPORAL MID L       | 21 | -58                 | -6  | -20 | 1079.659057       |
|                |      | TEMPORAL INF L       | 20 | -54                 | -10 | -32 | 1049.398925       |
|                |      | FRONTAL INF OPER L   | 44 | -58                 | 14  | 20  | 995.7470092       |
|                |      | ROLANDIC OPER L      | 48 | -54                 | 6   | 4   | 973.9290161       |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP L  | 48 | -50                 | 10  | -1  | 938.9876098       |
|                |      | TEMPORAL SUP L       | 48 | -54                 | 3   | 0   | 914.6626586       |
|                |      | FRONTAL INF TRI L    | 44 | -54                 | 18  | 24  | 912.2219848       |
|                |      | TEMPORAL MID R       | 21 | 54                  | -2  | -24 | 887.8564453       |
|                |      | FRONTAL MID R        | 8  | 30                  | 22  | 52  | 421.0782775       |
|                |      | TEMPORAL MID R       | 21 | 66                  | -22 | -16 | 339.2813720       |
|                |      | TEMPORAL INF R       | 21 | 65                  | -22 | -19 | 303.9033203       |
| GED2           | N170 | OCCIPITAL INF R      | 19 | 42                  | -78 | -12 | 271.3967895       |
|                |      | SUPRAMARGINAL L      | 2  | -62                 | -30 | 36  | 627.6666259       |
|                |      | POSTCENTRAL L        | 2  | -66                 | -22 | 24  | 522.7244873       |
|                |      | SUPRAMARGINAL R      | 40 | 58                  | -34 | 44  | 464.7798767       |
|                | P250 | POSTCENTRAL R        | 3  | 54                  | -26 | 48  | 437.2425537       |
|                |      | PARIETAL INF L       | 40 | -58                 | -38 | 40  | 430.8694458       |
|                |      | PARIETAL INF R       | 40 | 54                  | -50 | 48  | 427.6969909       |
|                |      | LINGUAL R            | 18 | 18                  | -94 | -12 | 419.1733398       |
|                |      | TEMPORAL MID L       | 22 | -66                 | -42 | 8   | 380.3706054       |
|                |      | TEMPORAL MID R       | 21 | 66                  | -22 | -12 | 1052.041748       |
|                |      | FRONTAL SUP L        | 6  | -22                 | -2  | 68  | 895.9702758       |
|                | N250 | TEMPORAL INF R       | 20 | 66                  | -34 | -15 | 878.2010498       |
|                |      | TEMPORAL POLE MID R  | 21 | 54                  | 6   | -24 | 742.6531982       |
|                |      | TEMPORAL POLE SUP R  | 21 | 50                  | 6   | -20 | 714.7883911       |
|                |      | PRECENTRAL L         | 6  | -22                 | -18 | 72  | 699.0065307       |

Tabla 6.4. Medias de la intensidad de la actividad cerebral de los pacientes esquizofrénicos, en pares de caras diferentes. CGD1, presentación de la primera cara de pares diferentes, en el grupo de pacientes esquizofrénicos. CGD2, presentación de la segunda cara de pares diferentes, en el mismo grupo de pacientes esquizofrénicos. Esta tabla es el sumario de las áreas de proyecciones significativas de máxima intensidad con sus localizaciones específicas en D1, primera cara de pares de caras diferentes, D2 segunda cara de pares de caras diferentes, para las ondas o componentes ERP N170, P250 y N250. AAL=etiqueta anatómica para el Atlas Cerebral probabilístico (PBA). BA=áreas de Brodman; x, y, z. Coordenadas MNI.

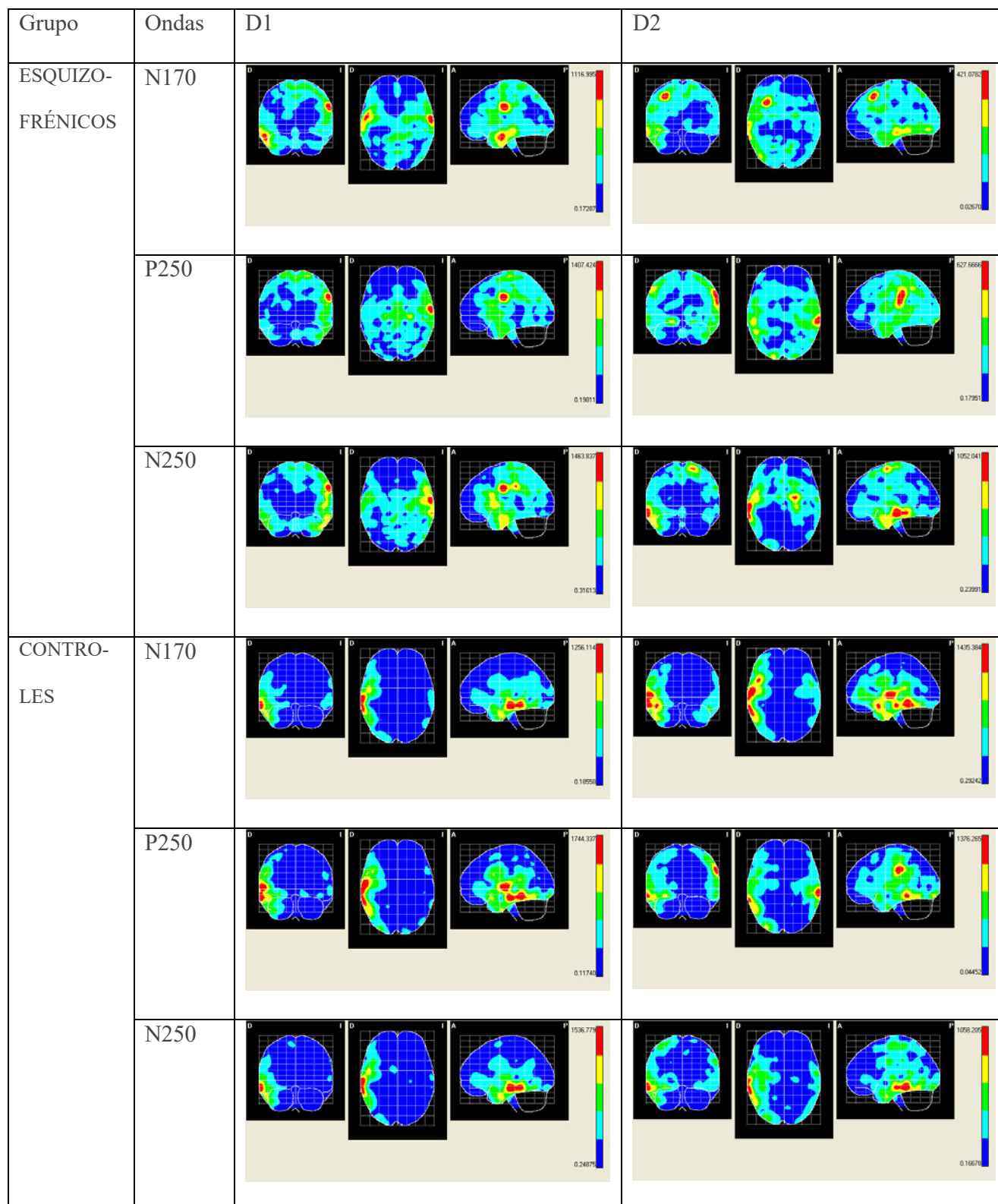


Figura 7.2. Mapas de medias de la proyección de intensidad cortical obtenida en cada grupo: pacientes esquizofrénicos y sujetos controles. D1, primera cara de pares de caras diferentes. D2, segunda cara de pares de caras diferentes. Color rojo: áreas de máxima intensidad.

## **5.8 Diferencias de la localización de fuentes**

Para la temprana onda **N170**, las diferencias en la localización de fuentes entre los sujetos controles y los pacientes esquizofrénicos se localizaron en:

Para la primera cara de pares de caras iguales, dichas diferencias fueron a favor de los pacientes esquizofrénicos en dos áreas frontales derechas (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

Para la segunda cara de pares de caras iguales, en N170 existieron diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos en áreas frontales izquierdas y parietales izquierdas y a favor de los sujetos controles en áreas temporales izquierdas y en un área frontal izquierda (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

Para la primera cara de pares de caras diferentes, las diferencias fueron únicamente a favor de los pacientes esquizofrénicos en áreas frontales izquierdas (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

Sin embargo, para la segunda cara de pares de caras diferentes, hubo un área favor de cada grupo, pero siempre en áreas parietales izquierdas (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

Centrándose en la onda **P250**, se apreciaron las siguientes diferencias:

Para la primera cara de pares de caras iguales, todas las diferencias se localizaron en 4 áreas frontales derechas. Tres de ellas fueron a favor de los sujetos controles y tan sólo una a favor de los pacientes esquizofrénicos (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

Para la segunda cara de pares de caras iguales, todas las diferencias se reflejaron a favor de los sujetos controles. Concretamente en dos áreas anteriores o frontales derechas y un área posterior o parietal izquierda (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

Mirando la primera cara de pares de caras diferentes, todas las diferencias aparecieron a favor de los pacientes esquizofrénicos y se centraron en el hemisferio izquierdo. Concretamente en dos áreas anteriores o frontales izquierdas y dos áreas posteriores: una parietal izquierda y otra occipital izquierda (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

Sin embargo, para la segunda cara de pares de caras diferentes, las diferencias fueron todas a favor de los sujetos controles, concretamente en dos áreas parietales izquierdas (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

.

En la más tardía onda **N250** es dónde aparecieron el mayor número de diferencias:

En la primera cara de pares de caras iguales, todas las diferencias aparecieron en áreas frontales derechas, dos de ellas a favor de los sujetos controles y una a favor de los pacientes esquizofrénicos (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

Mirando la segunda cara de pares de caras iguales, todas las diferencias fueron a favor de los sujetos controles, localizándose en áreas anteriores derechas, concretamente en cuatro áreas frontales y en un área parietal anterior (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

En relación con la primera cara de pares de caras diferentes, todas las diferencias también fueron a favor de los sujetos controles, localizándose básicamente en áreas temporales derechas (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

Finalmente, en la segunda cara de pares de caras diferentes todas las áreas a favor de los sujetos controles se presentaron en el hemisferio derecho, concretamente dos áreas frontales derechas y una occipital derecha. Por el contrario, la mayoría de áreas que presentaron diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos se localizaron en el hemisferio izquierdo, concretamente en dos áreas occipitales y en una parietal. Dichos pacientes esquizofrénicos también presentaron diferencias a su favor en dos áreas frontales derechas (Tabla 7, Figura 8.1, Figura 8.2 y Figura 8.3).

| Pruebas   |       |            | Atlas                |    | Valores tomográficos     |                 |                  | Coordenadas MNI |     |     |
|-----------|-------|------------|----------------------|----|--------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----|-----|
| Ondas ERP | Ca ra | Condi ción | AAL                  | BA | T <sup>2</sup> HOTELLING | GE esquizo      | GC control       | X               | Y   | Z   |
| N170      | I     | 1          | Precentral R         | 6  | 27.1357 ***              | <b>574.0925</b> | 440.4586         | 54              | -2  | 48  |
|           |       |            | Frontal Mid R        | 6  | 25.6491 ***              | <b>346.4423</b> | 267.4816         | 54              | -6  | 52  |
|           |       | 2          | Frontal Mid L        | 46 | 19.7047 **               | <b>94.1415</b>  | 75.0723          | -34             | 26  | 40  |
|           |       |            | Postcentral L        | 2  | 18.4134 **               | <b>259.4583</b> | 179.6182         | -22             | -42 | 68  |
|           |       |            | Temporal Pole Mid L  | 38 | 18.3353 **               | 51.0054         | <b>69.2527</b>   | -34             | 22  | -36 |
|           |       |            | Parietal Sup L       | 2  | 18.0870 **               | <b>214.4179</b> | 137.3472         | -22             | -42 | 65  |
|           |       |            | Temporal Pole Sup L  | 38 | 18.0031 **               | 65.4252         | <b>87.2358</b>   | -34             | 22  | -32 |
|           |       |            | Frontal Inf Orb L    | 38 | 17.3783 *                | 126.5946        | <b>150.1763</b>  | -38             | 26  | -21 |
|           |       |            | Temporal Mid L       | 21 | 16.8443 *                | 114.5854        | <b>348.1001</b>  | -66             | -26 | 4   |
|           | D     | 1          | Frontal Mid L        | 6  | 14.4550 *                | <b>225.4295</b> | 107.1998         | -38             | 6   | 64  |
|           |       |            | Precentral L         | 6  | 13.1767 *                | <b>430.0409</b> | 165.2217         | -38             | 2   | 60  |
|           |       | 2          | Parietal Sup L       | 5  | 33.4199 ***              | <b>134.0265</b> | 113.2068         | -18             | -54 | 60  |
|           |       |            | Precuneus L          | 5  | 31.4837 ***              | 191.1868        | <b>208.9969</b>  | -14             | -58 | 64  |
| P250      | I     | 1          | Frontal Inf Tri R    | 45 | 36.1310 ***              | 309.3012        | <b>350.4798</b>  | 54              | 26  | 20  |
|           |       |            | Frontal Inf Oper R   | 48 | 29.5368 **               | 357.1828        | <b>366.7415</b>  | 55              | 18  | 16  |
|           |       |            | Precentral R         | 4  | 26.6291 *                | 336.8635        | <b>497.0335</b>  | 54              | -10 | 44  |
|           |       |            | Frontal Mid R        | 44 | 26.2885 *                | <b>463.0519</b> | 356.3505         | 50              | 26  | 32  |
|           |       | 2          | Angular L            | 39 | 35.1219 ***              | 91.7467         | <b>93.5783</b>   | -58             | -66 | 28  |
|           |       |            | Frontal Sup Medial R | 10 | 32.8136 ***              | 36.8704         | <b>67.1744</b>   | 18              | 70  | 12  |
|           |       |            | Frontal Sup R        | 10 | 32.6869***               | 36.9750         | <b>69.8851</b>   | 18              | 70  | 11  |
|           |       |            |                      |    |                          |                 |                  |                 |     |     |
|           | D     | 1          | Occipital Mid L      | 39 | 37.3716 ***              | <b>215.1033</b> | 64.4334          | -50             | -74 | 40  |
|           |       |            | Angular L            | 39 | 33.4530 **               | <b>472.4167</b> | 118.2889         | -46             | -70 | 36  |
|           |       |            | Frontal Mid L        | 6  | 30.9735**                | <b>277.1387</b> | 163.4059         | -38             | 6   | 52  |
|           |       | 2          | Precentral L         | 6  | 30.4883**                | <b>311.9100</b> | 171.5209         | -38             | 2   | 49  |
|           |       |            | Parietal Inf L       | 40 | 41.3921 ***              | 229.2548        | <b>283.8866</b>  | -54             | -38 | 52  |
|           |       |            | Postcentral L        | 2  | 32.4848 *                | 161.7795        | <b>303.2178</b>  | -43             | -34 | 44  |
| N250      | I     | 1          | Frontal Inf Tri R    | 45 | 16.0454**                | 51.6006         | <b>116.6427</b>  | 58              | 38  | 4   |
|           |       |            | Precentral R         | 6  | 15.4863*                 | 59.4891         | <b>92.0065</b>   | 58              | -6  | 48  |
|           |       |            | Frontal Sup R        | 6  | 14.4162*                 | <b>180.7301</b> | 88.6508          | 18              | 6   | 60  |
|           |       | 2          | Postcentral R        | 4  | 23.4564***               | 162.8055        | <b>577.9288</b>  | 50              | -18 | 56  |
|           |       |            | Precentral R         | 4  | 22.9642***               | 170.5507        | <b>599.7441</b>  | 44              | -18 | 52  |
|           |       |            | Frontal Inf Tri R    | 45 | 22.6796**                | 124.4857        | <b>1342.6320</b> | 54              | 26  | 16  |
|           |       |            | Frontal Inf Oper R   | 48 | 20.7370*                 | 90.7752         | <b>509.0958</b>  | 50              | 18  | 12  |
|           |       |            | Frontal Sup R        | 10 | 18.8374*                 | 64.0756         | <b>257.7220</b>  | 18              | 62  | 12  |
|           |       |            | Frontal Mid R        | 6  | 18.2295*                 | 117.5123        | <b>499.2843</b>  | 54              | -10 | 52  |
|           |       |            |                      |    |                          |                 |                  |                 |     |     |
|           | D     | 1          | Rolandic Oper R      | 22 | 32.6682***               | 73.5606         | <b>242.1396</b>  | 70              | -6  | 12  |
|           |       |            | Temporal Sup R       | 22 | 31.9697***               | 73.5035         | <b>271.3019</b>  | 70              | -6  | 8   |
|           |       |            | Temporal Mid R       | 21 | 26.5397**                | 737.8194        | <b>1073.9683</b> | 62              | -10 | -16 |
|           |       | 2          | Frontal Sup Medial R | 9  | 18.7896**                | <b>69.6894</b>  | 36.5629          | 14              | 54  | 28  |
|           |       |            | Occipital Mid L      | 19 | 18.7117**                | <b>145.8580</b> | 74.0718          | -26             | -78 | 40  |
|           |       |            | Occipital Sup L      | 19 | 18.6005**                | <b>141.8063</b> | 71.6481          | -26             | -77 | 40  |
|           |       |            | Frontal Sup R        | 9  | 18.4953**                | <b>76.3169</b>  | 42.8808          | 14              | 55  | 28  |
|           |       |            | Precentral R         | 6  | 18.3751**                | 60.2586         | <b>66.8185</b>   | 42              | -2  | 44  |
|           |       |            | Frontal Mid R        | 6  | 17.2587*                 | 142.2203        | <b>149.8889</b>  | 46              | -2  | 52  |
|           |       |            | Parietal Inf L       | 7  | 16.8266*                 | <b>115.9608</b> | 34.5696          | -30             | -78 | 44  |
|           |       |            | Occipital Inf R      | 18 | 15.8961*                 | 248.9428        | <b>251.9545</b>  | 30              | -98 | -8  |

Tabla 7. Áreas de Mapeo Estadístico (SM) para las diferencias T2 Hotelling Independientes entre los sujetos controles y los pacientes esquizofrénicos. Diferencias significativas durante las diferentes tareas (I: pares de caras iguales, 1 primera cara, 2 segunda cara; D: pares de caras diferentes, 1 primera cara, 2 segunda cara) entre el grupo de sujetos controles (GC) y el grupo de pacientes esquizofrénicos (GE), en las ondas N170, P250 y N250. AAL= etiqueta anatómica correspondiente al Atlas Cerebral Probabilístico (Probabilistic Brain Atlas). BA=áreas de Brodmann. X, Y, Z= Coordenadas MNI correspondientes a los tres ejes del espacio. \*\*\* 0,001 \*\* 0,01 \* 0,05



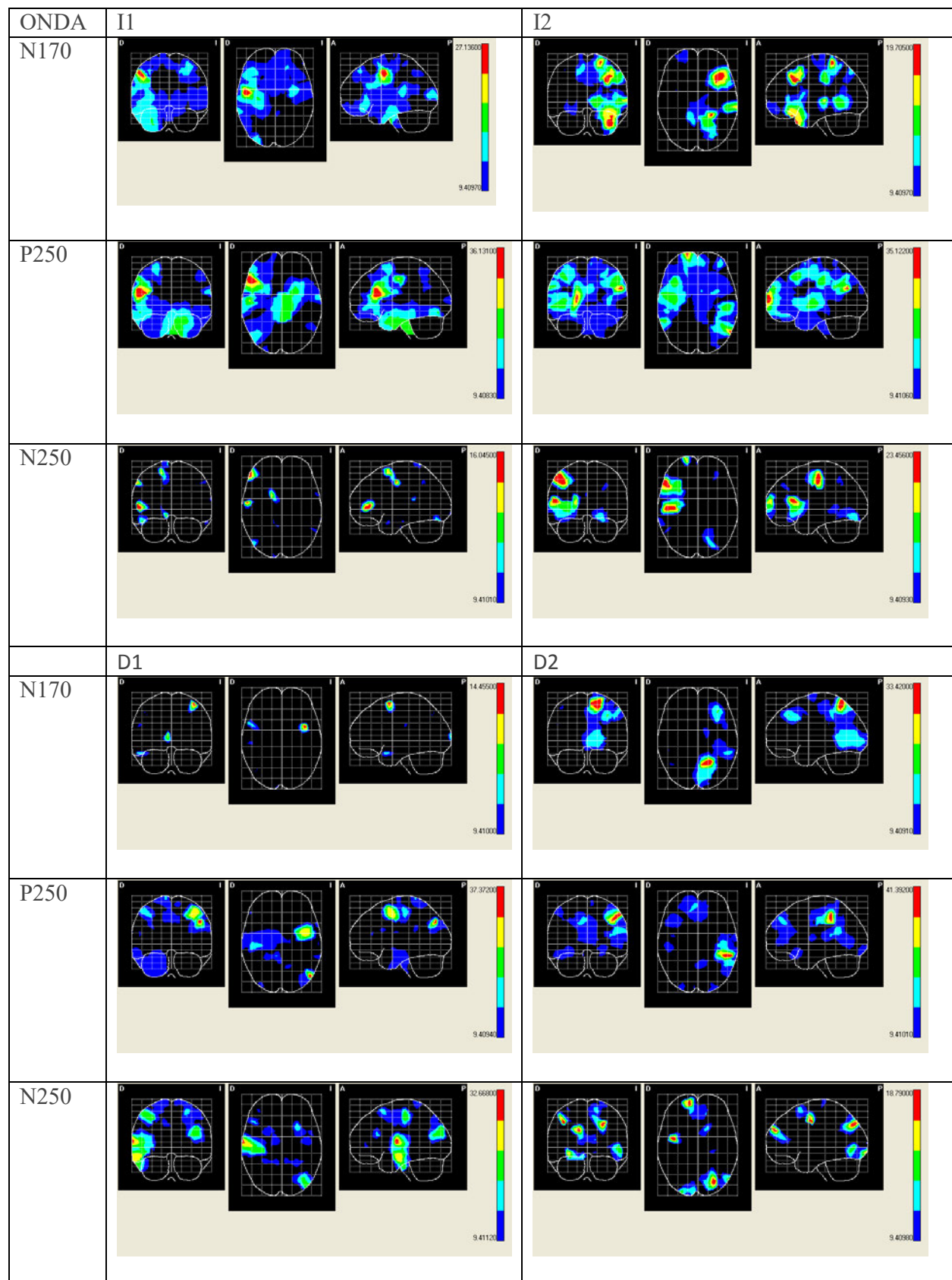


Figura 8.1. Áreas de Mapeo Estadístico (SM) para las diferencias T2 Hotelling Independientes entre los sujetos controles y los pacientes esquizofrénicos. Diferencias Significativas durante las diferentes tareas (I: pares de caras iguales, 1 primera cara, 2 segunda cara; D: pares de caras diferentes, 1 primera cara, 2 segunda cara) entre el grupo de sujetos controles (GC) y el grupo de pacientes esquizofrénicos (GE), en las ondas N170, P250 y N250. \* 0,05

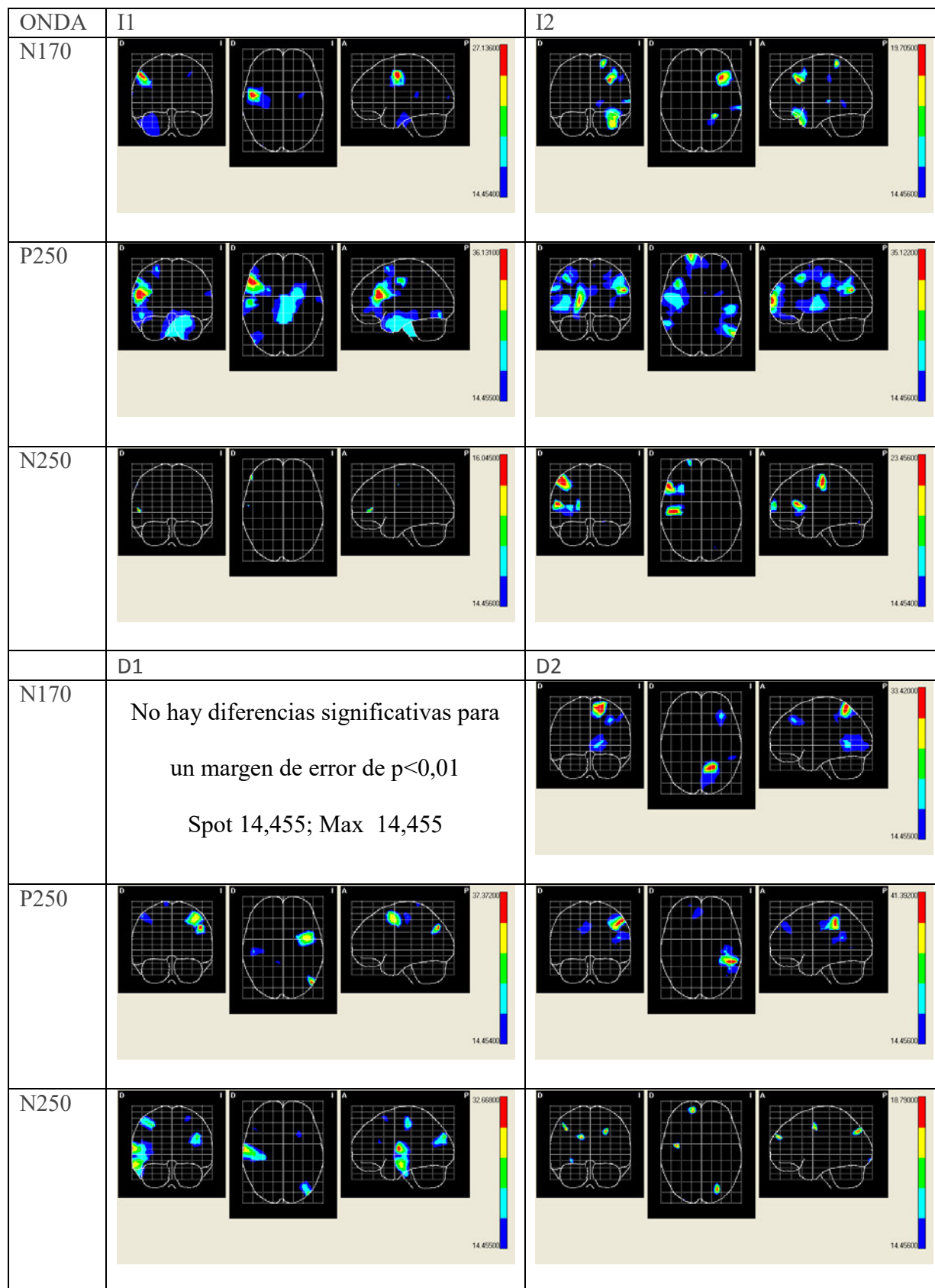


Figura 8.2. Áreas de Mapeo Estadístico (SM) para las diferencias T2 Hotelling Independientes entre los sujetos controles y los pacientes esquizofrénicos. Diferencias Significativas durante las diferentes tareas (I: pares de caras iguales, 1 primera cara, 2 segunda cara; D: pares de caras diferentes, 1 primera cara, 2 segunda cara) entre el grupo de sujetos controles (GC) y el grupo de pacientes esquizofrénicos (GE), en las ondas N170, P250 y N250. \*\* 0,01

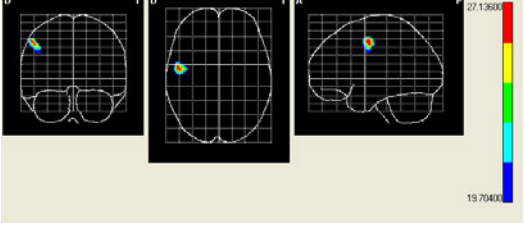
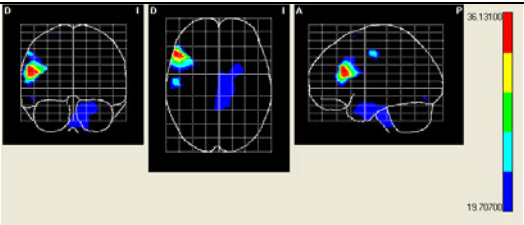
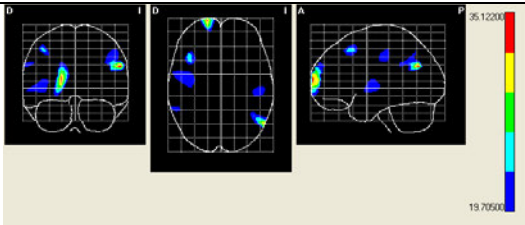
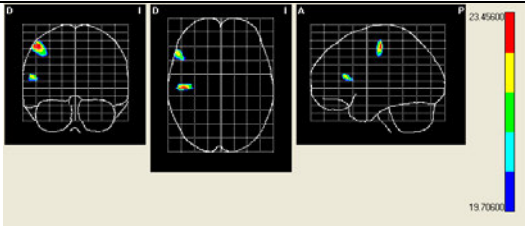
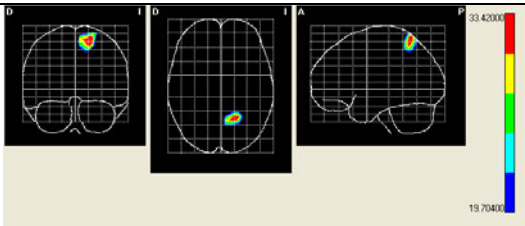
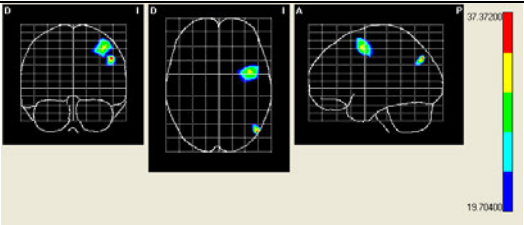
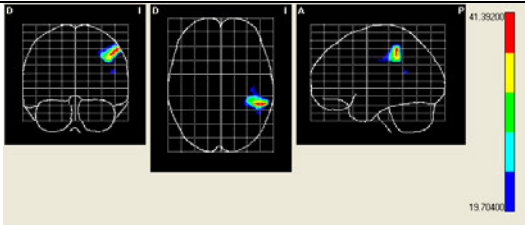
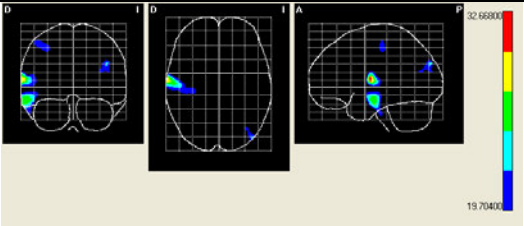
| ONDA | I1   | I2   |
|------|--|--|
| N170 |                     | No hay diferencias significativas para un margen de error de $P < 0,001$<br>Spot 19,705 ; Max 19,705 |
| P250 |                     |                    |
| N250 | No hay diferencias significativas para un margen de error de $P < 0,001$<br>Spot 19,705 ; Max 16,045 |                    |
|      | D1   | D2   |
| N170 | No hay diferencias significativas para un margen de error de $P < 0,001$<br>Spot 19,705 ; Max 14,455 |                  |
| P250 |                   |                  |
| N250 |                   | No hay diferencias significativas para un margen de error de $P < 0,001$<br>Spot 19,705 ; Max 18,79  |

Figura 8.3. Áreas de Mapeo Estadístico (SM) para las diferencias T2 Hotelling Independientes entre los sujetos controles y los pacientes esquizofrénicos. Diferencias Significativas durante las diferentes tareas (I: pares de caras iguales, 1 primera cara, 2 segunda cara; D: pares de caras diferentes, 1 primera cara, 2 segunda cara) entre el grupo de sujetos controles (GC) y el grupo de pacientes esquizofrénicos (GE), en las ondas N170, P250 y N250. \*\* 0,001

## **6. Discusión**

### **6.1 Discusión de los resultados del primer estudio**

Como hemos expuesto ampliamente en los resultados, en este primer estudio con 45 sujetos sanos hemos encontrado tres componentes ERP de actividad posterior claramente diferenciados, todos ellos asociados con el procesamiento e identificación de pares de caras neutras: la onda negativa N170, la onda positiva P250 y la onda negativa N250 (Figura 1).

Las diferencias en dichos componentes entre la primera y la segunda cara fueron asociadas con la identificación de caras; la temprana N170, asociada con el proceso de reconocimiento perceptivo sensorial, fue situada en áreas corticales posteriores. La más tardía P250, asociada con la diferenciación individual de caras, que incluye el reconocimiento perceptivo y el procesamiento cognitivo de caras, fue relacionada con áreas corticales anteriores. Más adelante en esta tesis desarrollaremos la idea de que tanto la P250 como la N250 pudieran estar asociadas a procesos cognitivos complejos en el procesamiento de caras humanas.

En este primer estudio con sujetos sanos encontramos que la participación del hemisferio izquierdo en la generación de la P250, en respuesta a la segunda cara, puede ser crucial para el proceso de diferenciación facial.

A su vez, no encontramos diferencias significativas en las latencias de N170, P250 y N250 entre la primera y segunda cara (Tabla 1).

La identificación y diferenciación de la segunda cara mostró diferencias importantes respecto del reconocimiento de la primera cara, las cuales estuvieron centradas en áreas parietales para la N170 y en áreas frontales para la P250. En dicho primer estudio con sujetos sanos hemos hallado que la N170, en respuesta a la primera cara estaría localizada en el hemisferio derecho mientras que la P250 asociada con la segunda cara, estaría localizada en el hemisferio izquierdo. Sin embargo la más tardía onda N250 se localizó mayoritariamente en el hemisferio derecho para todas las condiciones, hecho que no se da en el caso de los pacientes esquizofrénicos del segundo estudio, como se analizará más adelante. Además, dicha onda N250 activó mayoritariamente zonas posteriores, primordialmente áreas temporales derechas. Por lo tanto, los hallazgos de este primer estudio implican diferencias en los procesos cognitivos durante el reconocimiento de caras con expresión emocional neutra: mientras que con el componente N170, asociado con áreas posteriores derechas, estamos considerando áreas responsables del reconocimiento de caras, el componente P250, localizado en áreas anteriores izquierdas, se encuentra asociado con procesos cognitivos complejos implicados en la diferenciación de caras, cuando es requerida una acción intencional específica. Más adelante, es esta discusión veremos que tanto el componente P250 como el N250 estarían involucrados en procesos cognitivos complejos del procesamiento de caras, existiendo mayor número de diferencias a favor de los esquizofrénicos en N250 durante la presentación de la segunda cara de pares de caras diferentes y con un predominio del hemisferio izquierdo en dicha onda N250 en dichos pacientes esquizofrénicos, tal y como se expuso en el apartado de resultados de esta tesis.

Por lo tanto pensamos que la N170 estaría más relacionada con procesos sensorceptivos mientras que las más tardías ondas P250 y N250 estarían en relación con procesos cognitivos complejos durante el procesamiento de caras, requiriendo un esfuerzo de atención más importante. Más adelante, en el transcurso de la exposición de esta tesis analizaremos las diferencias en los componentes N170, P250 y N250 pero esta vez comparando sujetos sanos controles con pacientes esquizofrénicos.

En esta línea de investigación, varios estudios exclusivamente con sujetos sanos han encontrado componentes tempranos y tardíos que están relacionadas con el procesamiento, la discriminación y el reconocimiento de diferentes tipos de caras humanas.

Un estudio reciente (Amihai et al., 2011) reveló que los ERP (potenciales evocados o potenciales relacionados con eventos) proporcionan la evidencia acerca de una actividad neuronal distintiva de caras que alcanza el pico entorno a los 170 milisegundos que siguen al comienzo del estímulo facial (el efecto N170). Los autores de dicho estudio investigaron el papel del mecanismo perceptivo reflejado por el efecto N170, comparando la adaptación de las amplitudes en N170 cuando las caras objetivo estuvieron precedidas por imágenes faciales idénticas o diferentes u objetos no faciales. Dichos autores concluyeron que la N170 se adapta igualmente a la repetición de caras iguales o diferentes, y que la N170 es más bien sensible a categorías que a identidades faciales. Los hallazgos del primer estudio de esta tesis implican que, en el caso de la N170, asociada con el proceso de reconocimiento perceptivo sensorial, estamos considerando áreas posteriores responsables del reconocimiento facial.

Centrándose en los componentes ERP tempranos, Liu (Liu et al., 2002) investigó las diferentes etapas del procesamiento de la percepción de caras en sujetos sanos encontrando una respuesta MEG cara selectiva que aparecería tan sólo 100ms después del establecimiento del estímulo (la M100), 70 ms antes que lo declarado previamente. Para más abundamiento, la amplitud de dicha respuesta M100 fue correlacionada con la exitosa categorización del estímulo como estímulo de cara, pero no con el reconocimiento exitoso de caras individuales, mientras que el previamente descrita respuesta M170 (nuestra N170) cara selectiva fue correlacionada con ambos procesos. Liu afirmó que dichos datos sugieren que el procesamiento de caras pasa por dos etapas: una etapa inicial de categorización de caras y otra etapa posterior en la cual se extraería la identidad de la cara del individuo. Los hallazgos del primer estudio de esta tesis implican diferencias en procesos cognitivos: en el caso de N170, estamos considerando áreas responsables del reconocimiento facial. Sin embargo en el caso de las áreas anteriores, en P250, estamos considerando procesos cognitivos complejos en los cuales es necesaria una acción atencional específica. Más adelante, es esta discusión veremos que tanto el componente P250 como el N250 estarían involucrados en procesos cognitivos complejos del procesamiento de caras. Por otro lado, analizando los resultados de nuestro segundo estudio, los pacientes esquizofrénicos presentaron ciertas alteraciones incluso en la temprana N170.

Existe cuantiosa documentación centrada en el análisis de las áreas cerebrales activadas durante la generación de la onda N170. Dicha onda N170 es un componente ERP que está relacionado con el procesamiento de caras: sus generadores neuronales se encuentran en el área fusiforme (Deffke et al., 2007). La amplitud de la onda N170 esta modulada fundamentalmente por estímulos tipo discriminativo (reconocimiento de objetos) de caras comparada con objetos o palabras (Rossion et al., 2003, Ibáñez et al., 2010, 2012). Nasr (Nasr et al., 2009), estudiando sujetos sanos, sugirió que la onda N250 sería iniciada por la N170 y que dicha onda N250



indexaría procesos exclusivamente responsables de la codificación de caras, afirmación concordante con los hallazgos de esta tesis.

Caharel et al. (2009) encontraron que la amplitud de N170 en las áreas occipito-temporales en respuesta al segundo estímulo, se encontraba reducido para una cara repetida en comparación a una cara diferente. Un efecto bilateral de adaptación emerge después del milisegundo 250 que sigue al establecimiento del estímulo. Estas observaciones demostraron que las representaciones faciales individuales, que son activadas en momentos tan tempranos como el milisegundo 170 después del comienzo del estímulo, en el hemisferio derecho, mostraban un grado sustancial de generalización a lo largo de diferentes puntos de observación. Comparando dicho artículo con los resultados del primer estudio de esta tesis, observamos que la N170 aparece sobre el hemisferio derecho en áreas temporales en el reconocimiento de la primera cara, siendo en cambio la P250 no exclusivamente derecha sino bilateral y con predominio parietal izquierdo en respuesta a la segunda cara. Esto es lógico porque la P250 está asociada con procesos analíticos profundos, normalmente asociados con el hemisferio izquierdo, que discriminan la segunda cara (como igual o diferente). Como veremos más adelante, la N250 también estaría involucrada en dichos procesos cognitivos complejos del procesamiento de caras.

Estos resultados pueden ser puestos en relación con diferentes procesos cognitivos; para la primera cara, el hemisferio cerebral derecho analiza la identificación de la cara nueva, mientras que para la segunda cara, el cerebro necesita llevar a cabo procesamientos más complejos asociados clásicamente con el hemisferio cerebral izquierdo, para la función de diferenciación de caras.



Otra interpretación podría ser que el reconocimiento de la primera cara sería consumada por un proceso de percepción global, una función llevada a cabo clásicamente por el hemisferio derecho de manera exclusiva; por el contrario, durante el proceso de percepción de la segunda cara, el sujeto analizaría los detalles singulares de dicha cara en concreto, una función que estaría relacionada con el hemisferio izquierdo, integrando dichos detalles con el objetivo de compararla a la primera cara. Es decir, el hemisferio izquierdo compararía los pequeños detalles que diferenciarían ambas caras.

En otras palabras, el holístico, creativo, artístico o, si queremos, “filosófico” hemisferio derecho, reconocería la primera cara como “un ser humano”, mientras que el lógico, analítico, “matemático” hemisferio izquierdo reconocería, justo un poco después en el tiempo, las características faciales “medibles” de cada individuo.

Comparados con objetos, las fotos de caras humanas obtienen mayores repuestas electromagnéticas tempranas en áreas occipito-temporales derechas, con un comienzo entorno al milisegundo 130 y un pico aproximadamente sobre el milisegundo 170. Este efecto facial en N170 es mayor en el hemisferio derecho que en el izquierdo y ha sido asociado con la categorización temprana del estímulo como “estímulo de cara” (Prieto et al., 2011). Esta predominancia temporal derecha en la N170 durante la categorización del estímulo como estímulo de cara concuerda perfectamente con los hallazgos de esta tesis.

En nuestro presente estudio hemos utilizado estímulos con caras emocionalmente neutras; sin embargo existen multitud de estudios con estímulos de caras emotivas.

De manera importante, el componente N170 obtenido mediante palabras y caras con tono emocional así como la modulación o ajuste de dicho N170, fueron predominantes en el hemisferio izquierdo para las palabras y en el derecho para las caras (Ibáñez, et al., 2011). Una vez más aparece este predominio derecho en N170 durante el procesamiento del estímulo de caras, si bien es cierto que en esta tesis tratamos estímulos de caras neutras e Ibáñez estudió estímulos de caras con tono emocional. Pienso que estos hallazgos siguen una lógica ya que el hemisferio izquierdo es el hemisferio del análisis matemático, resolución de problemas, planificación de procedimientos o métodos, y en consecuencia sigue un análisis binario o lineal. Sin embargo el hemisferio derecho es el hemisferio de las artes, la creatividad, pensamiento holístico, e ideas o conceptos globales; todo ello tiene su sentido porque, evolutivamente, nosotros reconocemos primero una cara como cara humana (es decir, nosotros reconocemos otros seres humanos como miembros de nuestra propia especie) en áreas posteriores derechas, y, en una segunda etapa, los humanos reconocemos individuos concretos en áreas frontales anteriores izquierdas analíticas, con el fin de identificar y elegir las respuestas conductuales apropiadas ante cualquier individuo y situación dada. Son necesarios importantes procesos frontales analíticos con el fin de determinar y elegir el comportamiento que sea más adaptado en respuesta cada una de las diferentes situaciones cotidianas de relación con otros individuos de nuestra especie.

Estudiando expresiones faciales no neutras, Williams (Williams et al., 2006) encontró que las expresiones de miedo y de alegría modulaban la N170 relacionada con caras, y producían generalmente mayor actividad cerebral derecha; nosotros estudiamos caras neutras, pero nuestros hallazgos concordaron con los de Williams en que la N170 relacionada con caras estuvo

localizada predominantemente en el hemisferio derecho. Esto es válido para los sujetos normales, tanto en el primer como en el segundo estudio de esta tesis, en todas las condiciones; sin embargo, los pacientes esquizofrénicos, como ya hemos visto en la exposición de los resultados del segundo estudio de esta tesis, presentan en N170 una actividad temporal izquierda durante la presentación de la segunda cara de pares de caras iguales, si bien es cierto que dichos pacientes esquizofrénicos también presentan, como en el caso de los sujetos controles, una actividad temporal derecha predominante para todas las demás condiciones en dicha onda N170.

Parker et al. (2005) estudiaron las ondas N170 y P250 de los potenciales evocados, en dos grupos de niños de edades comprendidas entre 8 y 32 meses. El experimento se llevó a cabo mientras se les mostraba a los niños imágenes de cuidadores y encontraron que la amplitud de N170 fue mayor en el grupo de niños que nunca habían sido internados en comparación con el grupo de niños que ya habían sido internados anteriormente, pero este patrón fue revertido para la P250. Dichos autores encontraron que esos dos componentes, la onda N170 y la onda P250 que son halladas también en los resultados de esta tesis con sujetos adultos, aparecen tempranamente en el desarrollo cerebral humano.

Estudiando el aprendizaje de caras boca arriba, invertidas e invertidas en contrate, Itier (Itier, et al., 2004) encontró efectos o consecuencias de la repetición en dicho aprendizaje, sobre los componentes de latencias tempranas y tardías. Entre dichos efectos encontró una latencia y amplitud reducida en el componente perceptivo N170. Sin embargo, dichos efectos de repetición sobre el componente tardío N250 fueron retrasados para las caras invertidas y negativas, sugiriendo un acceso retardado a las representaciones faciales almacenadas, en el caso concreto de estos formatos de caras. Mientras que la codificación estructural resulta afectada por la

inversión de caras y la inversión del contraste, es suficiente una fase de aprendizaje para abolir los efectos en el comportamiento de estas manipulaciones de la configuración (Itier, et al., 2004). Por consiguiente dicho autor también encuentra que la codificación de caras, en los potenciales evocados, pasa por una fase decisiva durante la ventana temporal de 250-300 ms después de la presentación del estímulo de caras. Sin embargo nosotros, utilizando caras neutras no invertidas, no encontramos diferencias en las latencias de la onda N170 durante la repetición de la segunda cara, pues dicho efecto de repetición no alteró dichas latencias.

Itz (Itz et al., 2014) estudió caras caricaturizadas mediante un test en el que se mostraba a los participantes fotografías tridimensionales de caras a lo largo de diferentes puntos de vista. Los potenciales evocados (ERPs) estudiados confirmaron una reducción consistente de la P200 (200-240ms) occipito-temporal debido a la caricatura de la forma, mientras que el efecto más prominente de la caricatura mediante reflectancia fue visto en un componente N250 (240-400ms) posterior realzado, componente que ha sido relacionado con la activación de representaciones de caras adquiridas. Estos resultados son acordes con los ya comentados de Nasr (Nasr et al., 2009) el cual, estudiando sujetos sanos, afirmó que dicha onda N250 indexaría procesos exclusivamente responsables de la codificación de caras. Por consiguiente ambos estudios irían en la misma dirección que los hallazgos de esta tesis al considerar la onda N250 como un componente tardío involucrado en el procesamiento cognitivo complejo de caras.

En un estudio de repeticiones enmascaradas, Martens et al. (2006) mostraron que el procesamiento modulado visual precoz no influencia procesos después de 200 ms aproximadamente, que refleja el tiempo de acceso a representaciones faciales e información semántica sobre personas.

Ewbank (Ewbank et al., 2008) encontró una reducción en la amplitud de M170 en respuesta a representaciones repetidas de la misma imagen de cara comparada con imágenes de caras diferentes cuando ellas fueron presentadas desde el mismo punto de observación. Sin embargo, la reducción en la respuesta no continuó siendo representativa cuando las imágenes de la misma cara fueron exhibidas desde diferentes puntos de vista. Este patrón de resultados punto de vista-dependiente fue el mismo para caras familiares y no familiares (Ewbank et al, 2008). Según Ewbank, las diferencias en la respuesta selectiva para caras M170 (nuestra N170, localizada en estructuras corticales posteriores en el primer estudio de esta tesis), reflejan sea una etapa temprana del procesamiento de caras, sea que los cálculos subyacentes al reconocimiento de caras dependen de representaciones neuronales dependientes del punto de observación. Por lo tanto, dicha onda temprana de Ewbank, localizada en estructuras corticales posteriores, tendría su equivalencia en los hallazgos de la N170 temporal de esta tesis.

Comparando los componentes negativos N170 y N250 en sujetos sanos, Gosling et al. (2011) encontraron que el componente cara-selectivo N170 resulta inalterado por la diferencia entre caras famosas y no famosas. Por el contrario, el componente occipito-temporal negativo que tiene lugar en torno al milisegundo 250, está asociado al reconocimiento de caras, ya que estuvo selectivamente desencadenado por las caras de famosos. El componente N250 probablemente refleja etapas perceptivas tempranas del reconocimiento de caras en el cual son activadas trazas de caras familiares de la memoria de larga duración, en la corteza ventral visual y mediante la combinación o búsqueda de patrones de representaciones faciales en línea. Estos resultados mostraron que el reconocimiento exitoso de caras es predicho por los componentes ERP sobre áreas visuales específicas de caras, y que surgen sobre el milisegundo 230 después del establecimiento del estímulo facial.

Pienso que todo esto puede ser interpretado como que el componente N170 resultaría inalterado por la discriminación entre gente famosa y no famosa ya que la holística primera etapa (N170), con reconocimiento llevado a cabo por el hemisferio derecho, sirve para identificar una cara humana como perteneciente a otro miembro de nuestra especie. Se trataría entonces de una primitiva función adaptativa. Por el contrario, el tardío componente N250 del hemisferio izquierdo, que “discrimina” entre gente famosa y no famosa, es un componente analítico por así decirlo más “sofisticado”, que puede ser afectado por la cultura de la civilización humana (celebridades). En esta tesis se utilizaron caras neutras de desconocidos, no de gente famosa.

En un estudio en el cual los participantes reconocieron caras de celebridades (gente famosa), y que fueron precedidas por sea la misma foto, sea una foto diferente pero de la misma persona famosa, sea una foto de la cara de otra persona famosa diferente, la repetición de caras causó dos modulaciones ERP distintas. Las repeticiones obtuvieron una modulación más fuerte del componente N250 (aproximadamente en torno a 200-300ms) sobre las regiones temporales inferiores. No hubo influencia de la repetición sobre el componente N170. Sin embargo, la localización de fuentes del N170 implicó una localización significativamente más posterior, correspondiente a una fuente occipito-temporal lateral fuera del área fusiforme (Schweinberger, et al., 2002). Esta localización predominantemente posterior de la N170 aparece también en los resultados de los dos estudios de esta tesis, tanto en sujetos sanos como en esquizofrénicos. Por otro lado, en los resultados de esta tesis, tanto para los sujetos controles como para los pacientes esquizofrénicos, la onda N250 aparece en áreas temporales inferiores durante la presentación de la segunda cara de pares iguales (la misma cara repetida dos veces), pero también de pares de caras diferentes (dos caras diferentes, luego no repetidas). Sin embargo dicha activación del

lóbulo temporal en nuestros sujetos controles sería estrictamente derecha, a diferencia de nuestros pacientes esquizofrénicos del segundo estudio que presentarían una actividad temporal bilateral migrando incluso hacia áreas anteriores izquierdas.

Otro estudio habla de dos componentes, el negativo N170 y el positivo P250, que fueron grabados mientras que los participantes llevaban a cabo una tarea de juicio de familiaridad con fotografías de caras de famosos y caras de desconocidos, boca arriba y boca abajo; en adición del efecto de orientación en curso, un efecto de familiaridad, aunque limitado a las caras boca arriba, surgió en la etapa de procesamiento indicada por el componente N170; mas tardíamente, tal y como es evidenciado por el componente P250, el efecto de familiaridad se generalizó para ambas caras, boca arriba y boca abajo, con mayores amplitudes para caras famosas invertidas. Con las caras boca arriba, el efecto de familiaridad afectaba el componente N170, mientras que con caras invertidas, son afectados componentes más tardíos (P250). Estos resultados hablarían de un curso prolongado en el tiempo de las decisiones de familiaridad cuando las imágenes no estuvieran boca arriba (Marzi et al., 2007).

Dicho estudio permanecería en concordancia con los resultados de esta tesis en el sentido de que el componente P250 es un componente complejo “analítico” de caras que estaría especialmente alterado durante la presentación de las caras invertidas (boca abajo) debido al mayor y más prolongado análisis racional necesario a la hora de tomar una decisión y reconocer una cara en una fotografía invertida. La más tardía onda negativa N250 también estaría relacionada con dichos procesos cognitivos complejos, hecho que concuerda con el estudio de Gosling (Gosling et al. 2011) expuesto más arriba y sería acorde también con los hallazgos del segundo estudio nuestra tesis: concretamente dicho componente N250 predominaría en nuestros

pacientes esquizofrénicos comparativamente a nuestros sujetos controles en el sentido de que habría muchas más áreas activadas indicando un mayor esfuerzo cerebral en el desarrollo de los procesos cognitivos complejos durante el análisis de caras humanas neutras en dichos pacientes esquizofrénicos. Estas alteraciones en el procesamiento de caras humanas neutras podrían explicar la mayor dificultad en el establecimiento de relaciones humanas en algunos de dichos pacientes esquizofrénicos.

Un estudio con sujetos sanos, que utilizó caras irrelevantes no famosas desarrolló una tarea que combinaba diferentes localizaciones con la intención de investigar si el componente ERP N170 sensible a caras, sería o no adaptado a la presentación repetitiva de la misma cara, cuando la identidad facial fuera irrelevante para las tareas del experimento. La amplitud de N170 menguaba progresivamente con la presentación repetitiva de la misma cara versus la presentación secuencial de caras nuevas. Esta adaptación de N170 a la repetición de la identidad de caras ocurrió sólo para caras en localizaciones espaciales inesperadas y, por consiguiente, representa probablemente una observación relativamente pura del procesamiento automático facial temprano (Heisz, et al., 2006). En el primer estudio con sujetos sanos de esta tesis hemos comparado no las amplitudes sino las latencias de la primera y la segunda cara, pero no hemos encontrado diferencias significativas entre la primera y la segunda cara tanto en el caso de caras repetidas (pares de caras iguales) como no repetidas (pares de caras diferentes).

Otro estudio con sujetos sanos expuestos a diferentes quimeras faciales (Gandhi et al., 2012) encontró que los componentes N170 y P250 de las respuestas a caras emocionalmente positivas y caras quiméricas son indistinguibles estadísticamente entre ellas pero sin embargo difieren significativamente de aquellas correspondientes a las caras enteramente negativas



emocionalmente hablando. Esto es lógico porque las caras enteramente negativas requieren procesos analíticos complejos más importantes para elucidar si, por ejemplo, las caras que expresan miedo son potencialmente peligrosas. En el primer estudio de esta tesis con sujetos sanos hemos estudiado caras neutras pero igualmente hemos encontrado los componentes N170 y P250, relacionados con el procesamiento de caras. Asimismo, en esta tesis llegamos a la conclusión de que los componentes P250 y N250 estuvieron específicamente relacionados con el procesamiento analítico de caras llevado a cabo en el hemisferio izquierdo, tarea que requiere el desarrollo de procesos cognitivos complejos en el proceso de reconocimiento facial. Como ya se explicó, Nasr (Nasr et al. 2009), estudiando sujetos sanos, sugirió que la onda N250 indexaría procesos exclusivamente responsables de la codificación de caras.

Existen varios estudios, con sujetos sanos, acerca de las ondas N170 y P250 y la Thatcherización. La Thatcherización es una manipulación en la configuración de caras en las cual las personas no se dan cuenta de que las caras están masivamente distorsionadas (por ejemplo, caras en las que los ojos y la bocas están rotados 180 grados) siempre que dichas caras distorsionadas sean presentadas invertidas (boca abajo); El efecto Thatcher fue creado por el profesor en psicología Peter Thompson (Thompson P., 1980), que invirtió dos fotos originariamente idénticas de la antigua Primera Ministra británica Margaret Thatcher. Una de ellas fue manipulada dándole verticalmente la vuelta a los ojos y la cara. Cuando dicha foto manipulada fue presentada boca abajo, el proceso de configuración fue alterado y los cambios en dicha segunda foto manipulada no fueron inmediatamente obvios hasta que la imagen fue vista en posición vertical (bocarriba). Este fenómeno está menos acentuado en personas con prosopagnosia (un tipo específico de agnosia visual, en la cual se altera el proceso de reconocimiento de rostros familiares).

Hahn et al. (2012) estudió las respuestas a los potenciales evocados o ERP (Event Related Potentials) de participantes sanos que miraban caras normales y caras thatcherizadas de su propia raza (caucásica) y de otra raza (afro-americanos). Los componentes P100 y N170 fueron modulados de manera más importante por la thatcherización para caras de la misma raza, lo que sugiere que el procesamiento de estas caras es, de hecho, más dependiente en información configurativa que para el caso de caras de otras razas. La thatcherización también afecta el componente P250, incluso más para las caras de la misma raza, independientemente de la orientación. Estos hallazgos mostraron que N170 y P250 pueden ser alterados según que las caras representadas sean de la misma raza que la del sujeto o de que sean de una raza diferente. Pienso que estos hallazgos se hallan en concordancia con el primer estudio de esta tesis y deben tener una explicación evolutiva arcaica: durante la prehistoria, la mayoría de los grupos poblacionales humanos estaban relativamente aislados unos de otros. Cuando un individuo extraño de otra raza fuera encontrado inesperadamente, el componente de procesamiento temprano global de caras N170 (e incluso el todavía más temprano componente P100 que cita Hahn) estarían “sorprendidos” o alterados por este nuevo diseño de configuración de la cara de un individuo de una raza humana diferente; sin embargo, el más tardío componente P250, con su correspondiente análisis de los componentes de la cara extraña, procesaría, mediría y analizaría las características singulares de este nuevo individuo extranjero. En esta tesis hemos concluido que el componente N250 también estaría involucrado en dichos procesos cognitivos complejos, estando alterado en nuestros pacientes esquizofrénicos.

Milivojevic (Milivojevic et al., 2003) encontró que el efecto de thatcherización en caras no invertidas (es decir verticales o boca arriba) era visible en los componentes ERP P100 y N170, lo

que posiblemente reflejaría un compromiso de la atención debido al desasosiego que producirían las caras thatcherizadas. Dicho autor estudió también dos componentes tardíos: el componente P250, que ha sido relacionado con el reconocimiento configurativo, y un componente parietal tardío que posiblemente refleje procesamiento de rasgos faciales. Estos hallazgos estarían en armonía con los resultados del primer estudio de esta tesis ya que el primer componente N170 reflejaría la primera “clasificación” o “identificación” de una cara humana como perteneciente a un ser humano. A su vez, el componente N170 estaría alterado en respuesta a la thatcherización porque nuestro cerebro inconscientemente reconocería que, de manera global, algo anda mal a propósito de la foto de cara manipulada. Milivojevic et al. (2003) también observaron que el efecto de la thatcherización en los dos componentes tardíos disminuía gradualmente (en el caso del componente P250) y abruptamente (en el caso del componente tardío parietal) a medida que las caras fueron giradas, perdiendo su posición inicial boca arriba. Una vez más dichos hallazgos serían concordantes con el primer estudio de esta tesis ya que aportan evidencia de que el componente P250 refleja un proceso analítico de medición y evaluación de las características faciales individuales, llevado a cabo fundamentalmente en áreas cerebrales anteriores, concretamente en el hemisferio izquierdo tal y como se aprecia en los resultados del primer estudio de esta tesis con 45 sujetos normales.

Milivojevic (Milivojevic et al., 2003) también notó que, cuando estaban invertidas, la apariencia normal de las caras Thatcherizadas, puede ser debida a una disminución o merma en el proceso configurativo (diseño facial) y un incremento en el proceso de rasgos individuales de caras, en componentes parietales tardíos.

Luo (Luo et al., 2009) dijo que unos recursos atencionales deficientes daban como resultado

una disminución en la amplitud y un aumento de la latencia de los componentes ERP. A la luz de dichos resultados durante las tres etapas del procesamiento de la expresión facial, las tardías N300 y P300 no sólo distinguieron las caras emocionales de las caras neutras sino que también diferenciaron entre expresiones faciales de miedo y de felicidad en el lag2 (una condición o prueba en la cual el estímulo sería presentado durante periodos de atención fatigada). Las amplitudes de los componentes N100, N170, N300 y P300 así como la latencia del componente P100 fueron moduladas por recursos atencionales. Estas alteraciones en el proceso atencional tuvieron sus equivalencias en los hallazgos del segundo estudio de esta tesis, que orientaron a un incremento en la actividad frontal de los pacientes esquizofrénicos, implicada en los procesos de atención y de memoria de trabajo mientras que en los sujetos controles dicha actividad predominó en áreas posteriores implicadas en la atención automática espacial. En el segundo estudio de la presente tesis, las latencias de los componente N170, P250 y N250, fueron similares para la respuesta cerebral en ambos grupos, controles y esquizofrénicos, sin diferencias significativas, pero nosotros estudiamos sólo caras neutras comparando esquizofrénicos y controles, no caras emocionales en sujetos sanos con déficit de atención. Sin embargo, observando la morfología de las ondas aparece un primer pico negativo N170, seguido de otro positivo P250 y por último otro negativo N250 muy acentuado en los pacientes esquizofrénicos en la primera cara de pares de caras diferentes (Figura 5); los mismos componentes aparecen identificados en la segunda cara de pares de caras diferentes pero de forma inversa en el componente N250 pues aparece más nítido y acentuado en los sujetos controles en dicha segunda cara de pares de caras diferentes (Figura 6).

Liu (Liu et al., 2012), investigando el procesamiento de informaciones con carga afectiva de maridajes caras-voces humanas, en 18 sujetos sanos, sugirió que el efecto general de la emoción sobre el procesamiento audiovisual puede surgir tan temprano como en el milisegundo 200

(P200 pico de latencia) inmediatamente después del establecimiento del estímulo, a pesar de las exigencias implícitas en las tareas del procesamiento afectivo, y que dicho efecto está principalmente distribuido en la región frontal-central. Curiosamente en esta tesis hemos hallado un incremento de la actividad frontal y central en los sujetos esquizofrénicos a pesar de utilizar estímulos neutros. Podría plantearse si dichos pacientes esquizofrénicos procesan caras neutras como si fueran emocionales.

## **6.2 Discusión de los resultados del segundo estudio**

Centrándose en los resultados que intentan dar respuestas a las hipótesis del segundo estudio de esta tesis, que está basada en las diferencias entre pacientes esquizofrénicos y sujetos controles, hemos encontrado tres importantes hallazgos:

En primer lugar las latencias de las ondas N170, P250 y N250 son similares para ambos grupos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes esquizofrénicos y los sujetos controles.

En segundo lugar, las ondas N170, P250 y N250, tanto en la primera como en la segunda cara, mostraron de manera general una predominancia del hemisferio izquierdo en los pacientes esquizofrénicos.

En la onda N170, tanto en la primera como en la segunda cara, se encontró una actividad temporal derecha (vía ventral) en los sujetos controles, pero además temporal, parietal, occipital y frontal izquierdas en los pacientes esquizofrénicos con las solas excepciones de la primera cara de pares de caras idénticas y la segunda cara de pares de caras diferentes.

La onda P250 apareció similar para ambos grupos durante la primera cara de pares de caras iguales y en la segunda cara de pares de caras diferentes, pero mostró una predominancia izquierda en los pacientes esquizofrénicos para las dos otras condiciones.

La onda N250 mostró un predominio izquierdo en los pacientes esquizofrénicos para todas las condiciones.

Por lo tanto, en general, la proyección de máxima intensidad fue localizada en amplias áreas posteriores derechas en los sujetos controles mientras que, para los pacientes esquizofrénicos, la proyección de máxima intensidad se extendió a zonas frontales y del hemisferio izquierdo. Es evidente la predominancia del hemisferio izquierdo en dichos pacientes esquizofrénicos.

Por último las diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos se localizaron principalmente en áreas frontales y parietales izquierdas.

Centrándose en los componentes ERP N170 y P250 durante la presentación de pares de caras

diferentes, todas las diferencias se presentaron en las áreas frontales, parietales y occipitales del hemisferio izquierdo para los pacientes esquizofrénicos, en ambas ondas, mientras que para los sujetos controles sólo en áreas parietales izquierdas durante la presentación de la segunda cara de pares de caras diferentes, en P250, así como en el área precuneal izquierda durante la presentación de la segunda cara de pares de caras diferentes, en N170 (Tabla 7).

Con respecto a la onda N250, todas las diferencias fueron principalmente a favor de los sujetos controles en áreas frontales, temporales y parietales derechas, con la sola excepción del área frontal superior derecha durante la presentación de la primera cara de pares de caras iguales, que fue a favor de los pacientes esquizofrénicos. Esto para la primera y la segunda cara de pares de caras iguales así como para la primera cara de pares de caras diferentes. Sin embargo, en la segunda cara de pares de caras diferentes, la mayoría de diferencias fueron a favor de los pacientes esquizofrénicos en áreas occipitales y parietales izquierdas así como en áreas frontales derechas; para los sujetos controles las diferencias en dicha condición fueron todas en el hemisferio derecho, concretamente en áreas frontales y occipitales derechas (Tabla 7).

Todos estos hallazgos orientan a un incremento de la actividad frontal izquierda en los pacientes esquizofrénicos, implicada en el proceso de atención y memoria de trabajo mientras que en los sujetos controles esta actividad predominaba en áreas posteriores implicadas en la atención automática espacial.

Centrándose en las diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos, dichas diferencias se localizaron principalmente en áreas frontales, parietales, occipitales y temporales izquierdas.

Mirando los componentes ERP N170 y P250, durante la presentación de pares de caras diferentes, básicamente todas las diferencias se centraron en áreas frontales, parietales y occipitales del hemisferio izquierdo para los pacientes esquizofrénicos, para ambas ondas, y sólo en áreas parietales izquierdas durante la segunda cara de pares de caras diferentes en P250, para los sujetos controles. Estos hallazgos tendrían sentido y, siguiendo la lógica de la tabla de diferencias del segundo estudio (Tabla 7), en los sujetos controles las diferencias predominarían en parietales izquierdas y en post centrales izquierdas durante la segunda cara de pares diferentes en P250, porque los sujetos sanos controles analizarían de manera natural y encontrarían diferencias al comparar la segunda cara con la primera en los pares de caras diferentes. Dicho proceso es común y natural ya que los sujetos sanos controles, durante la P250, se darían cuenta fácilmente que la segunda cara es diferente, usando el analítico hemisferio izquierdo. Dicho hallazgo se encontraría en concordancia con las tablas de medias (Tablas 2 y Tabla 3) del primer estudio de esta tesis con 45 sujetos sanos, pues en dicha tabla aparecerían activadas áreas parietales izquierdas y frontales izquierdas, durante la presentación de la segunda cara de pares de caras tanto iguales como diferentes. En otras palabras, los sujetos sanos utilizarían más dichas áreas parietales y anteriores izquierdas (en P250) durante la presentación de la segunda cara para dilucidar si dicha segunda cara es igual o diferente de la primera.

Con respecto al mapeo de medias en la localización de fuentes (Tablas 6.1, 6.2, 6.3 y 6.4; Figuras 7.1 y 7.2), en la temprana onda N170, ambos grupos (pacientes esquizofrénicos y sujetos controles) mostraron una actividad temporal derecha durante el estímulo de la segunda cara. Sin embargo, durante el estímulo de la primera cara de pares de caras diferentes, también encontramos un incremento de la actividad frontal izquierda y parietal izquierda en los pacientes esquizofrénicos, que corroboró este incremento anormal de la actividad hemisférica izquierda incluso en los primeros momentos de la temprana onda N170 durante el estímulo de la primera



cara de caras de caras diferentes, cuando los pacientes esquizofrénicos no habían recibido aún el estímulo visual de la segunda cara diferente, indispensable para procesar y encontrar las diferencias entre las dos caras humanas.

El cerebro de los pacientes esquizofrénicos procesaría con dificultad estas primeras caras de pares de caras neutras, activando ampliamente áreas frontales y parietales izquierdas. Sin embargo, como se ha explicado, esta actividad parietal y frontal izquierda predominaría en los sujetos controles en el caso de la P250, sólo durante el proceso de análisis de la segunda cara de pares de caras iguales y diferentes. Este hecho una vez más sería acorde con los hallazgos del primer estudio con 45 sujetos sanos de esta tesis (Tabla 4), que involucraban diferencias entre la onda temprana N170 y la onda tardía P250 en los procesos cognitivos en sujetos sanos durante la presentación de caras humanas neutras: durante la onda N170, asociada con áreas posteriores derechas, estamos considerando áreas de reconocimiento facial, mientras que el componente P250, localizado en caras anteriores izquierdas, estaría asociado con procesos cognitivos complejos relacionados con la diferenciación de caras, cuando una acción intencional específica es requerida. Volviendo a nuestros pacientes esquizofrénicos del segundo estudio de esta tesis, esta actividad predominante izquierda también aparecería incluso en la más tardía onda N250, hecho que corrobora la dificultad de los pacientes esquizofrénicos en el proceso de reconocimiento cognitivo de caras. Y es que si analizamos detenidamente los resultados del segundo estudio de esta tesis, la activación de áreas cerebrales en los pacientes esquizofrénicos partiría en todos los sentidos, hecho que se constata tanto en las medias de actividad cerebral como en la diferencias con los sujetos controles. Sólo por citar algunos ejemplos sin caer en la redundancia:

Con respecto al mapeo de medias en la localización de fuentes (Tablas 6.1, 6.2, 6.3 y 6.4; Figuras 7.1 y 7.2), en la primera cara de pares iguales, para los pacientes esquizofrénicos, tanto N170 como P250 fueron localizadas en las mismas áreas temporales derechas que para los sujetos controles. Sin embargo, N250 migró al hemisferio izquierdo, concretamente a áreas occipitales, parietales y temporales izquierdas (Tabla 6.2, Figura 7.1).

Para la segunda cara de pares iguales, en los pacientes esquizofrénicos, ya hubo diferencias mayores con los sujetos controles incluso desde la temprana onda N170, que migró a áreas temporales y occipitales izquierdas y a áreas frontales derechas; la P250 presentó también un predominio izquierdo como en los sujetos controles, pero en vez de quedarse en las áreas centrales, se dispersó por todo el hemisferio izquierdo, concretamente en áreas occipitales, temporales, parietales, frontales izquierdas y el área rolándica operacional; posiblemente dicho fenómeno refleje la dificultad del hemisferio izquierdo de los pacientes esquizofrénicos para procesar la información de la segunda cara, incluso en los pares de caras iguales; la N250, se localizó en áreas temporales derechas, pero además, a diferencia de los sujetos controles, dicha N250 se dispersó en áreas frontales izquierdas, temporales izquierdas y parietales y motoras izquierdas, además de dispersarse también en otras tres áreas derechas (Tabla 6.2, Figura 7.1).

Para la primera cara de pares de caras diferentes, en los pacientes esquizofrénicos, dicha migración hacia el hemisferio izquierdo se observó por lo tanto en la P250 y la N250, dispersa en áreas parietales, frontales, e incluso también temporales en el caso de la N250. La N170 se localizó en áreas temporales derechas pero ya incluso en esta temprana onda, se apreció una migración hacia áreas anteriores y parietales izquierdas. Esta predominancia izquierda en N170, P250 y N250 confirma importantes diferencias en los pacientes esquizofrénicos con respecto a

los sujetos controles, indicando probablemente una dificultad en el procesamiento de caras, incluso para la primera cara de pares de caras diferentes, en dichos pacientes esquizofrénicos (Tabla 6.4, Figura 7.2).

Para la segunda cara de pares de caras diferentes, en los pacientes esquizofrénicos, la onda P250 se localizó principalmente en las mismas áreas izquierdas que en el caso de los sujetos controles pero de forma bilateral. Además la zona temporal activada sería izquierda, en vez de temporal derecha como en los sujetos controles. Por último, la N250 en los pacientes esquizofrénicos también estaría localizada en áreas temporales derechas como en el caso de los sujetos controles pero, a diferencia de dichos sujetos controles, también habría activadas áreas frontales izquierdas que indicarían una vez más una mayor dificultad de procesamiento de caras en los pacientes esquizofrénicos (Tabla 6.4, Figura 7.2).

Centrándonos ahora en la tabla de diferencias (Tabla 7, Figuras 8.1, 8.2 y 8.3), concretamente en la onda N250, en la segunda cara de pares de caras diferentes todas las áreas a favor de los sujetos controles se presentaron en el hemisferio derecho, en dos áreas anteriores o frontales derechas y una posterior u occipital derecha. Por el contrario, la mayoría de áreas que presentaron diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos se localizaron en el hemisferio izquierdo, concretamente en dos áreas occipitales izquierdas y una parietal izquierda. Dichos pacientes esquizofrénicos también presentaron diferencias a su favor en dos áreas anteriores o frontales derechas (Tabla 7, Figura 8.1, 8.2 y 8.3).

Todos estos hallazgos corroboran una vez más un incremento de la actividad frontal

izquierda en esquizofrénicos, implicada en el proceso de atención y memoria de trabajo, mientras que en el grupo control dicha actividad predominaría en áreas posteriores implicadas en la atención automática espacial.

La actividad anormal izquierda en el cerebro de los esquizofrénicos ha sido ampliamente estudiada. En este sentido, Subramamiam (Subramamiam et al., 2014), encontró que la disfunción de la memoria de trabajo en los pacientes esquizofrénicos y su subyacente correlato neuronal en el área frontal medial (Middle Frontal Gyri, MFG) podría ser mejorado mediante un entrenamiento cognitivo intensivo computerizado. Los pacientes esquizofrénicos participantes en dicho estudio mostraron disfunciones en la memoria de trabajo, hipoactivación en el MFG izquierdo y ausencia de correlación entre la señal MFG bilateral y el rendimiento de la tarea. Después del entrenamiento, dichos pacientes esquizofrénicos mejoraron su rendimiento en la memoria de trabajo y mostraron un incremento en la activación en el MFG izquierdo. También demostraron una asociación significativa entre un realzado rendimiento de la tarea y una señal MFG derecha, similar a los sujetos sanos controles participantes en dicho estudio. En la presente tesis también encontramos una supremacía hemisférica derecha en nuestros sujetos sanos del grupo control.

Observando las relaciones entre la arquitectura de las áreas y volúmenes cerebrales y sus correspondientes funciones cerebrales, y centrándose concretamente en la memoria de trabajo, Harms (Harms et al., 2013) investigó si el volumen de materia gris de un grupo seleccionado de estructuras cerebrales, sea los áreas frontales superior, medio e inferior, el tálamo y el hipocampo, estuvo o no correlacionado con la respuesta fMRI a una tarea relacionada con la memoria de trabajo, entre regiones ya previamente identificadas como involucradas en la

memoria de trabajo. Los sujetos incluyeron pacientes esquizofrénicos, sus hermanos y sujetos controles, (siendo n igual a 154). Harms encontró que el volumen de las áreas frontales superior y medial fueron correlacionados con la actividad de la memoria de trabajo intra-grupo en el surco intraparietal (por ejemplo, en el córtex dorsal parietal) y que el volumen del hipocampo fue correlacionado con la actividad de la memoria de trabajo intra-grupo en el cortex dorsal cingulado anterior y en el área frontal inferior izquierda. Sin embargo, ellos no encontraron evidencia de que las relaciones estructura-función difirieran entre los grupos de sujetos. En el segundo estudio de la presente tesis, la proyección de máxima actividad se localizó en general en amplias áreas posteriores derechas en los sujetos controles, mientras que en los pacientes esquizofrénicos la máxima actividad se extendió a áreas parietales y frontales del hemisferio izquierdo que, como afirma Harms, estarían relacionadas con la memoria de trabajo.

Wölwer (Wölwer et al., 2012) sugirió que las deficiencias o disfunciones en el reconocimiento de las emociones faciales preceden el establecimiento del episodio psicótico inicial. Dichas disfunciones fueron asociadas con anomalías neurofisiológicas similares a las observadas en la esquizofrenia manifiesta pudiendo servir por lo tanto como indicadores de vulnerabilidad para desarrollar esquizofrenia. En esta tesis se hallaron también disfunciones en el reconocimiento de caras en pacientes esquizofrénicos aunque nosotros utilizamos estímulos de caras neutras. Tsunoda también utilizó estímulos de caras neutras, encontrando alteraciones de la N170 en pacientes esquizofrénicos. En su estudio con 15 pacientes esquizofrénicos y 15 sujetos control, Tsunoda (Tsunoda et al., 2012), grabó potenciales evocados (ERPs) durante la presentación de estímulos de caras neutras, bocarriba y bocabajo, y de coches. Fue evaluada la relación entre la puntuación de la escala de función social (Social Functioning Scale o SFS) y la amplitud N170 en respuesta a estímulos de caras derechas (bocarriba) y de coches. Los sujetos controles presentaron un significativo efecto de inversión de la cara sobre la amplitud de la

N170, mientras que los pacientes esquizofrénicos no presentaron dicho efecto. En ambos grupos, controles y esquizofrénicos, no se observó dicho efecto de inversión para el caso de los estímulos de coches. Para los estímulos de caras, los pacientes esquizofrénicos presentaron una significativa reducción N170 bilateral; además, en pacientes esquizofrénicos pero no en sujetos controles, la SFS estuvo significativamente correlacionada con las amplitudes N170 para caras bocarriba. Sus resultados indicaron déficits en el procesamiento de la configuración específica de caras y una asociación significativa entre la reducción N170 de la cara y la disfunción social en la esquizofrenia. Por lo tanto, los hallazgos acerca de una N170 alterada en los pacientes esquizofrénicos de esta tesis serían congruentes con un déficit en el procesamiento de caras, como también afirmó Tsunoda en su trabajo. Además en otro estudio con caras neutras y emocionales (Obayashi et al., 2009), también apareció una N170 alterada. En dicho trabajo Obayashi analizó el procesamiento visual de las caras neutras y emocionales con frecuencia espacial filtrada, en pacientes esquizofrénicos crónicos masculinos. Dichos pacientes esquizofrénicos mostraron una respuesta anormal P100 y N170 a cambios en la frecuencia espacial en caras, indicando de este modo una disminución en las sensibilidades de la frecuencia espacial para el procesamiento de caras.

Kim (Kim et al., 2013) estudió las ondas N170, P300 (nuestra P250) y también la onda N250, en los procesos de la memoria de trabajo. Dichos autores estudiaron en total 4 componentes ERP (P100, N170, N250 y P300, esta última onda correspondería a nuestra P250) y sus actividades de fuente fueron analizadas usando datos electroencefalográficos adquiridos de 23 pacientes esquizofrénicos mientras se les presentó estímulos de fotos con caras faciales emotivas. Con el objetivo de identificar las áreas cerebrales afectadas con marcadores de síntomas, fueron calculados las correlaciones entre, por un lado, las puntuaciones de las escalas de síndromes positivos y negativos (PANSS or positive and negative syndrome scale) y por el

otro las activaciones de fuentes durante el procesamiento de caras emocionales. Sus análisis demostraron que esas puntuaciones positivas en las PANSS fueron correlacionadas negativamente con grandes áreas del lóbulo temporal izquierdo para los componentes ERP tempranos, sea P100 y N170, y con el lóbulo temporal medial derecho para en componente tardío N250, que indicaría que los síntomas positivos afectarían tanto al procesamiento facial temprano como al procesamiento emocional de caras. Esta alteración de los componentes N170 y N250 durante el procesamiento de caras en pacientes esquizofrénicos la encontramos también en el segundo estudio de esta tesis, aunque nosotros trabajamos con caras neutras. Los resultados de Kim sugerirían que los síntomas positivos y negativos afectarían a regiones cerebrales independientes durante el procesamiento de caras emotivas, lo cual podría ayudar a explicar las características heterogéneas propias de la esquizofrenia.

Tempesta (Tempesta et al., 2014) en un estudio de potenciales evocados (ERP) investigó la correlación neurofisiológica entre el procesamiento emocional de caras de miedo comparado con caras felices en pacientes esquizofrénicos versus sujetos sanos. Fue hallada una amplitud P300 (nuestra P250) más baja para el procesamiento de caras de miedo o desasosiego comparadas con caras felices en pacientes esquizofrénicos comparados con sujetos controles. Sin embargo este hallazgo no se produjo para el caso de las ondas P100, N170 y N250. Tempesta explicó que estos hallazgos sugirieron que la habilidad o capacidad para el procesamiento visual básico estaría preservada en la esquizofrenia, mientras que el procesamiento facial afectivo estaría alterado en dichos pacientes. Curiosamente Tempesta encontró alterada la onda P300 (nuestra P250) pero no la N250. Como ya explicamos, nosotros encontramos ciertas diferencias de la morfología de la onda N250, al comparar pacientes esquizofrénicos y sujetos controles, pero no estudiamos amplitudes sino latencias y además nuestro estudio utilizó estímulos de caras neutras, no emotivas. No hubo diferencias significativas en las latencias de N170, P250 y N250, tal y como

explicamos en los resultados, pero sí que hubo múltiples diferencias entre ambos grupos en las áreas cerebrales activadas, en el procesamiento visual básico no afectivo.

Gaspar (Gaspar et al., 2011) grabó 26 sujetos, sea 13 pacientes esquizofrénicos y sus sujetos controles emparejados, mientras que se les presentó una secuencia de números digitales; las tareas de memoria de trabajo (Working Memory, WM) obtuvieron generalmente un componente ERP P300 (que correspondería con nuestra P250), cuyas amplitudes disminuirían con una carga creciente de WM. Ellos estudiaron dicho efecto en los pacientes esquizofrénicos, un grupo que es considerado como poseedor de conectividad cerebral aberrante y disfunciones en la capacidad de la WM, con el objetivo de determinar la dependencia del componente P300 en la carga de WM en una muestra de pacientes esquizofrénicos. Los resultados del experimento de Gaspar mostraron que los pacientes esquizofrénicos exhibieron una amplitud de la onda P300 más baja de lo normal, la cual no varió en función de la carga de memoria. Dichos resultados fueron congruentes con una deficiencia o disfunción en la capacidad de la WM en dichos pacientes esquizofrénicos, que estaría de acuerdo con los hallazgos de la presente tesis. Missonnier (Missonnier et al., 2012) encontró alteraciones en la memoria de trabajo en pacientes con un primer episodio de psicosis versus 15 sujetos controles. En dicho estudio, comparado con controles, dichos pacientes con un primer episodio de psicosis exhibieron unas latencias aumentadas de los componentes ERP visuales tempranos entre otros hallazgos. Sin embargo dichos pacientes mostraron un rápido reclutamiento de los generadores neuronales relacionados con la memoria de trabajo, incluso en tareas de atención pura, como fue indicado por una latencia N200 disminuida, entre otros hallazgos. Dichos hallazgos irían a favor del concepto de una mitigada respuesta encefalográfica en pacientes con un primer episodio de psicosis, los cuales reclutarían un máximo de generadores neuronales en condiciones de atención simple, siendo capaces de modular su activación cerebral con una complejidad creciente de tareas de



memoria de trabajo (WM o Working Memory). Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en las latencias entre nuestros pacientes esquizofrénicos y los sujetos controles de esta tesis. Sin embargo, sí que hemos encontrado alteraciones de componentes ERP negativos entorno a los 170 o 250 ms (N170, P250). Si miramos con atención las áreas activadas en los pacientes esquizofrénicos en comparación con controles (Tablas 6.1, 6.2, 6.3 y 6.4) es más que evidente la existencia de una activación incrementada de generadores neuronales en nuestros pacientes esquizofrénicos, al igual que ocurre en el estudio de Missonnier, que involucró tareas de memoria de trabajo.

Diez (Diez et al., 2013) comparó 55 pacientes esquizofrénicos, 23 familiares de primer grado y 27 sujetos sanos controles que fueron sometidos a evaluaciones clínicas y cognitivas así como a un registro encefalográfico durante un paradigma excéntrico P300 con la finalidad de calcular la magnitud de la energía residual en la banda gamma. Dicho autor encontró que, en el grupo de pacientes esquizofrénicos, las puntuaciones de ruido gamma frontal estuvieron significativa e inversamente relacionadas con la memoria de trabajo y el rendimiento en la resolución de problemas. Coincidiendo con esta tesis, encontramos una vez más alteraciones en la memoria de trabajo en los pacientes esquizofrénicos, localizadas en áreas frontales.

Un estudio reciente de Preskorn (Preskorn et al., 2014) pone en evidencia la potencial utilidad clínica y farmacológica de la electroencefalografía y los potenciales evocados. Dicho autor llevo a cabo un estudio unicéntrico, randomizado, a doble ciego y controlado con placebo examinando 21 pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos médicamente estables, tratados con antipsicóticos de segunda generación (aripiprazole, olanzapina, paliperidona o risperidone). Preskorn midió el rendimiento en los test cognitivos, los potenciales evocados

electroencefalográficos, los síntomas clínicos, los valores de laboratorio y los efectos secundarios clínicos. El alfa-7 agonista parcial nicotínico EVP-6124 fue bien tolerado y presentó efectos positivos y, en algunos casos, dosis dependientes sobre varias respuestas electroencefalográficas, especialmente los potenciales P300 entre otros. Pienso que estos hallazgos son muy prometedores teniendo en cuenta la potencial aplicación clínica y experimental de las alteraciones de varios componente ERP, pues en los resultados de esta tesis existen múltiples alteraciones tanto en el componente positivo P250, como en los negativos N170 y N250, al comparar pacientes esquizofrénicos con sujetos controles. Preskorn halló que dichos efectos positivos del fármaco experimental EVP-6124 fueron también encontrados en el rendimiento de test cognitivos que midieron aprendizaje no verbal, memoria y función ejecutiva. Dicho autor afirmó que su estudio es un ejemplo de prueba experimental capaz de evaluar si es conveniente proseguir la investigación de un fármaco, pues gracias a los prometedores resultados de su trabajo fueron iniciados nuevos estudios mayores de fase II para ampliar el conocimiento de los efectos pro-cognitivos de EVP-6124 en los pacientes esquizofrénicos crónicos.

En relación con la predominancia izquierda encontrada en los resultados de esta tesis, Lavigne (Lavigne et al., 2014) en su estudio con pacientes esquizofrénicos, encontró a su vez dicha predominancia del hemisferio izquierdo. Concretamente, Lavigne afirmó que un análisis de la conectividad funcional resultó en una red temporal y frontal izquierda dominante que incluyó regiones auditivas y motoras relacionadas con el habla y presentó un hiperacoplamiento en los pacientes esquizofrénicos que habían presentado alucinaciones en la semana anterior, en comparación con los pacientes esquizofrénicos que no la presentaron, solamente durante la percepción del habla. Su estudio fue focalizado sobre el habla y no sobre imágenes de caras, pero probó dicha supremacía del hemisferio izquierdo en esquizofrénicos en comparación con el grupo control, en la misma línea que mi presente tesis. Como ya hemos expuesto ampliamente

en los resultados, las diferencias en favor de los pacientes esquizofrénicos, generalmente presentando una predominancia izquierda, se localizaron preferentemente en áreas parietales y frontales izquierdas en N170 y P250, y también en áreas occipitales izquierdas en el caso de las ondas P250 y N250. Concretamente en N170 y P250, durante la presentación de pares de caras diferentes, casi todas las diferencias se encontraron en las áreas occipitales, frontales y parietales del hemisferio izquierdo a favor de los pacientes esquizofrénicos, para ambas ondas, mientras que, a favor de los sujetos controles, sólo se hallaron áreas parietales izquierdas durante la presentación de la segunda cara de pares de caras diferentes, en P250 (Tabla 7). Koychev (Koychev et al., 2012) utilizó a su vez métodos electrofisiológicos para demostrar un procesamiento anormal de la información visual mientras que los pacientes esquizofrénicos, o con un trastorno esquizoafectivo, desarrollaron una tarea cognitiva simple. Para ello adquirió grabaciones electrofisiológicas de 20 pacientes crónicos, esquizofrénicos o esquizoafectivos, comparados con 20 sujetos sanos mientras que desempeñaban una tarea de memoria de trabajo (WM). Dicho grupo de pacientes presentó una menor precisión en las tareas de memoria de trabajo. Alteraciones en las áreas relacionadas con la memoria de trabajo aparecen también en los pacientes esquizofrénicos de esta tesis. Los hallazgos de Koychev sobre las anomalías en los potenciales evocados y en las oscilaciones electroencefalográficas (concretamente en las bandas theta, beta y gamma) en dichos pacientes esquizofrénicos confirmaron la sensibilidad de las mediciones del procesamiento de la información visual temprana para la identificación del fenotipo de esquizofrenia. Además la distribución fronto-occipital de las anomalías oscilatorias reprodujeron los hallazgos de dicho autor (Koychev et al., 2010, 2011, 2012) sobre una muestra de pacientes esquizotípicos e implicaron una posible disfunción arriba-abajo como un rasgo de vulnerabilidad. Alteraciones en las áreas frontales y occipitales también fueron halladas en los pacientes esquizofrénicos de esta tesis, así como ya se ha dicho más arriba, alteraciones en la memoria de trabajo.

En otro estudio con pacientes esquizotípicos, Premkumar (Premkumar et al., 2011) encontró que los áreas frontal superior y frontal medial izquierdos así como el córtex cingulado posterior bilateral fueron activados durante un juicio crítico, comparado con comentarios neutros. A su vez, Ferrarelli (Ferrarelli et al., 2012) encontró alteraciones en áreas frontales en su muestra de 20 pacientes esquizofrénicos comparados con 20 sujetos sanos controles. Para ello llevo a cabo mediciones encefalográficas de alta densidad de la actividad evocada por estimulaciones magnéticas transcraneales en 4 áreas corticales, así como puntuaciones en la escala de síndromes positivos y negativos (Positive and Negative Syndrome Scales), puntuaciones en el rendimiento sobre el tiempo de reacción y la precisión, todo ello durante el desarrollo de dos tareas computarizadas: la memoria de trabajo (usando el Penn Word Recognition Test) y la memoria facial (Penn Facial Memory Test). Ferrarelli concluyó que sus hallazgos sugirieron que los pacientes esquizofrénicos tuvieron un enlentecimiento intrínseco en la frecuencia natural de los circuitos corticales frontales/tálamocorticales, aunque dicho enlentecimiento no estuvo presente en las áreas parietales. En nuestra tesis, como ya se ha explicado, hemos hallado alteraciones en áreas tanto frontales como parietales en nuestra muestra de pacientes esquizofrénicos. Ferrarelli afirmó que la frecuencia natural prefrontal puede predecir algunos síntomas así como disfunciones cognitivas de la esquizofrenia. Diez (Diez et al., 2014) analizó en un estudio reciente algunos déficits cognitivos y sus relaciones con áreas frontales. Dicho autor afirmó que el perfil de déficit cognitivo es diferente entre pacientes con esquizofrenia. Diez cuantificó la cantidad de actividad electroencefalográfica (energía o actividad residual o “noisy power”) desatada con el comienzo del estímulo sobre regiones frontales relacionadas con déficits en la esfera cognitiva, teniendo en cuenta que los estudios sobre la actividad residual deben ser considerados como complementarios pero no equivalentes a los estudios de actividad o energía inducida o provocada. Diez estudió 46 pacientes esquizofrénicos versus 27 sujetos sanos

controles sometidos a evaluaciones clínicas, cognitivas y electrofisiológicas. Dicho autor comparó la magnitud de actividad de ruido en las bandas gamma y theta durante un paradigma P300, entre subconjuntos de pacientes esquizofrénicos, divididos en función de déficits cognitivos en dominios clave, y sujetos controles. El subconjunto de pacientes con déficit cognitivo para la memoria de trabajo y resolución de problemas o funciones ejecutivas, mostraron una significativamente mayor actividad residual fronto-lateral en comparación con el subgrupo de pacientes esquizofrénicos sin déficits cognitivos y los sujetos controles. Diez concluyó que los pacientes esquizofrénicos con déficits cognitivos significativos en dominios con mayor contribución frontal fueron también caracterizados por una anormalmente alta actividad residual en la banda gamma sobre la región frontal. Como en los hallazgos de esta tesis, una vez más aparece evidencia de alteraciones frontales en esquizofrénicos, concretamente en un paradigma P300 aunque dicho autor, a diferencia de nosotros, estudió la banda gamma y no utilizó estímulos de caras neutras. Los resultados de Diez son importantes porque respaldaron la existencia de varios subconjuntos biológicos en la esquizofrenia, caracterizados por la presencia o ausencia de déficits cognitivos en la esfera frontal. Cabe señalar que dicho autor estudió un subconjunto de pacientes esquizofrénicos con alteraciones en la memoria de trabajo, alteraciones que tienen sus resonancias en los hallazgos de la presente tesis.

Profundizando en las alteraciones en la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos, Chen (Chen et al., 2012) llevó a cabo un estudio electroencefalográfico que comparó las tasas de error, el tiempo de reacción y los mapas topográficos de potenciales evocados en 32 pacientes esquizofrénicos versus 29 sujetos sanos controles durante el desarrollo de tareas mentales de rotación involucrando imágenes normales e imágenes en espejo. Chen concluyó que las habilidades mentales de rotación resultaron dañadas en los pacientes esquizofrénicos tanto para las imágenes normalmente rotadas como para las imágenes en espejo. Dicho autor encontró que

los pacientes esquizofrénicos mostraron una merma de contribución del hemisferio izquierdo durante las tareas mentales de rotación, así como un tiempo de respuesta más rápido y una respuesta diferencial a imágenes normales versus imágenes especulares no halladas en los sujetos controles. Curiosamente nosotros también hallamos alteraciones en las áreas izquierdas en nuestros pacientes esquizofrénicos pero nuestros resultados indicarían una actividad global izquierda no reducida sino mayor o, por lo menos, más caótica. Tampoco hallamos diferencias en las latencias entre pacientes esquizofrénicos y sujetos controles durante las tareas de presentación de estímulos visuales de pares de caras neutras, iguales y diferentes. Hay que señalar que nosotros no utilizamos imágenes rotadas ni en espejo. Para terminar, Chen afirmó que las características topográficas específicas del EEG durante las tareas mentales de rotación serían potenciales biomarcadores para la esquizofrenia, luego, al igual que los resultados de la presente tesis, podrían tener una potencial aplicación clínica futura evidente en dicha enfermedad.

Barbalat (Barbalat et al., 2011) también encontró alteraciones en áreas frontales laterales en pacientes esquizofrénicos. En sujetos sanos, la actividad en las regiones LPFC (Caudal Lateral Prefrontal Cortex) caudales izquierdas, estuvo bajo la influencia de las regiones LPFC rostrales izquierdas cuando el control de la información se transmitió por eventos pasados. Sin embargo, los pacientes esquizofrénicos no manifestaron una conexión afectiva significativa desde la corteza prefrontal lateral rostral hacia la caudal (LPFC), en ambos hemisferios. En nuestra presente tesis, encontramos las mayores anomalías en las áreas del hemisferio izquierdo relacionadas con las tareas de memoria de trabajo. Barbalat afirmó que el control jerarquizado a lo largo del eje rostro caudal de la LPFC estaría dañado en el caso de los pacientes esquizofrénicos. Esta disfunción en la conectividad arriba-abajo, desde las regiones LPFC rostrales hacia las caudales, observada en pacientes esquizofrénicos, podría afectarles su

capacidad para seleccionar las secuencias de asociaciones de estímulos-respuesta apropiadas en el LPFC caudal, en la base de información transmitida por eventos pasados. Barbalat concluyó que este control jerárquico dañado dentro del LPFC podría ser el resultado de informaciones contextuales pobremente codificadas debido a computaciones anormales en el LPFC caudal.

En un estudio sobre plasticidad neuronal en pacientes esquizofrénicos Cavus (Cavus et al., 2012) afirma que una plasticidad cortical dañada podría formar parte del núcleo central de la fisiopatología de la esquizofrenia. Cavus afirma que la potenciación a largo plazo es una forma de neuroplasticidad que ha sido recientemente demostrada en humanos ya que la estimulación visual repetitiva produce una mejoría perdurable de los potenciales evocados visuales (VEP). Por lo tanto, utilizando este paradigma Cavus examinó si la plasticidad cortical visual estaba dañada en la esquizofrenia. Para ello gravó los datos encefalográficos en 19 pacientes esquizofrénicos versus 22 sujetos sanos controles durante un paradigma de potenciación visual de larga duración. Los potenciales visuales fueron obtenidos mediante estímulos visuales estándar desde el punto de partida y a los 2, 4 y 20 minutos después de la exposición a la estimulación visual de alta frecuencia, diseñada para inducir la potenciación de los potenciales evocados visuales estudiados. Para garantizar la atención durante la evaluación de los potenciales evocados visuales, los sujetos respondieron mediante la presión de un botón a los estímulos objetivo infrecuentes. Conviene destacar que nosotros hemos utilizado un método similar al pedir a los sujetos participantes que presionaran la tecla “spacebar” cuando la segunda cara fuera diferente de la primera, en ambos estudios de esta tesis. Cavus concluyó que la plasticidad cortical visual estaría dañada en los esquizofrénicos, hallazgo congruente con un hipotético déficit en la función del receptor N-metil-D-aspartato. Estos hallazgos abrirían un campo de investigación muy interesante que relacionaría la investigación de receptores cerebrales con hallazgos electroencefalográficos. Cabe mencionar que nosotros hemos encontrado también alteraciones en

áreas occipitales, relacionadas con el procesamiento visual, en los pacientes esquizofrénicos participantes en el segundo estudio de esta tesis, comparados con sujetos controles.

De manera consistente han sido reportados daños en el reconocimiento emocional de caras en pacientes esquizofrénicos. Ramos-Loyo (Ramos-Loyo et al., 2008,2009) llegó a unos resultados que fueron interpretados en el contexto de un esbozo de una alteración funcional en las redes neuronales repartidas involucradas en la identificación facial y el reconocimiento emocional en pacientes esquizofrénicos, tal y como fue indexado por la actividad cerebral oscilatoria y sus componentes ERP relacionados. Bachiller (Bachiller et al., 2015) en un estudio reciente sobre actividad cerebral ERP (Event Related Potentials Electroencephalographic activity) afirmó que los pacientes esquizofrénicos no lograron cambiar sus dinámicas de acoplamiento entre la respuesta al estímulo y la línea basal durante el desarrollo de tareas cognitivas auditivas. Bachiller afirmó que este resultado podría reflejar una comunicación dañada entre diferentes áreas neuronales, pudiendo estar relacionada con funciones cognitivas alteradas. Dichos hallazgos pueden tener un eco en los resultados de esta tesis los cuales ponen en evidencia una actividad cerebral difusa y desordenada en pacientes esquizofrénicos comparados con sujetos controles, pudiendo desembocar en alteraciones cognitivas durante el procesamiento de pares de caras neutras en dichos pacientes esquizofrénicos, involucrando áreas relacionadas con la memoria de trabajo.

Al realizar una búsqueda de artículos en relación con las áreas cerebrales halladas en nuestra tesis, hemos encontrado los trabajos siguientes. Por ejemplo, Hu (Hu et al., 2013) afirmó que la esquizofrenia podría estar caracterizada por un desarrollo anormal de la lateralización cerebral y afirmó que los pacientes esquizofrénicos y sus hermanos no afectados por la enfermedad



compartirían una reducción en el volumen de la materia gris del área temporal medial izquierdo. Hu encontró que tanto los pacientes que presentaron un primer brote de esquizofrenia y que no habían tomado nunca antes un tratamiento antipsicótico como sus hermanos no afectados por la enfermedad y sus controles sanos emparejados en edad y sexo, presentaron diferencias significativas en el volumen de la materia gris cerebral entre dichos tres grupos en las áreas hipocampales y parahipocampales bilaterales, en las áreas temporales mediales bilaterales y en las áreas temporales superiores. En el segundo estudio de esta tesis también encontramos diferencias en áreas temporales bilaterales entre los pacientes esquizofrénicos y sus sujetos controles emparejados.

Cullen (Cullen et al., 2013) estudiando niños con antecedentes de esquizofrenia encontró que, en comparación con el grupo de niños con desarrollo normal, este grupo de pacientes mostró una disminución significativa del volumen de materia gris en el área temporal medial derecho y un aumento del volumen de materia gris en el área temporal superior-medial izquierdo, resultados que irían a favor de una predominancia precoz del hemisferio izquierdo en pacientes esquizofrénicos incluso en etapas tempranas del desarrollo cerebral humano. Cullen también encontró que el volumen de la materia blanca cerebral estuvo incrementado significativamente en niños con antecedentes de esquizofrenia en comparación con niños con un desarrollo normal en un grupo de áreas abarcando el lóbulo parietal inferior izquierdo, el lóbulo occipital y el área temporal superior izquierdos. Por lo tanto las diferencias en las áreas parietales temporales y occipitales izquierdas que aparecen en los pacientes esquizofrénicos de esta tesis comparados con controles, como la predominancia del hemisferio izquierdo en dichos pacientes pudieran tener un origen en la infancia si tenemos en cuenta las alteraciones parietales, temporales y occipitales izquierdas que aparecen en los pacientes esquizofrénicos no adultos del estudio de Cullen.

En general, en el segundo estudio de esta tesis, el hemisferio izquierdo mostró muchas diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos, resultados que estaría en armonía tanto con la hipótesis Devinsky (Devinsky, 2009), como con el trabajo de otros autores (López-Ibor JJ. et al., 2008) que encontraron disfunciones de las redes neuronales del hemisferio izquierdo. Esencialmente encontré diferencias en áreas frontales, temporales, occipitales y parietales izquierdas. Concretamente en las áreas frontal medial izquierda (involucrada en la toma de decisiones, motora y atencional) precentral izquierda, parietal superior izquierda (asociativa, importante en el control motor visual) y las áreas occipital medial izquierda y occipital superior izquierda (ambas áreas occipitales relacionadas con la visión), estuvieron más activadas en los pacientes esquizofrénicos. En dichos pacientes esquizofrénicos, se dio una activación anormal de áreas frontales y parietales involucradas en los procesos atencionales, hecho que puede ser interpretado como un fracaso o falla de la memoria de trabajo, característico de la esquizofrenia.

Sin embargo, no todas las diferencias en áreas izquierdas fueron exclusivamente a favor de los pacientes esquizofrénicos: las áreas polo temporal medial izquierdo, polo temporal superior izquierdo, área temporal medial izquierda y frontal inferior orbital izquierda (Brocca) estuvieron más activados en los sujetos controles durante el componente N170 de la segunda cara de pares de caras iguales.

Durante el mismo componente N170 pero de la segunda cara de pares de caras diferentes, también hubo diferencias a favor de los sujetos controles en el área precuneal izquierda, área que ha sido relacionado con el procesamiento viso-espacial y con la memoria episódica, así como con la timidez o inhibición (Faget-Agius et al., 2012).

Durante el componente P250 de la segunda cara de los pares de caras diferentes, como ya se explicó, hubo activaciones más fuertes en los sujetos controles en dos áreas asociativas parietales izquierdas: área parietal inferior izquierda y área postcentral izquierda.

Por último, el componente P250 mostró diferencias en el área angular izquierda, débilmente a favor de los sujetos controles en el caso de la segunda cara de pares de caras iguales y fuertemente a favor de los pacientes esquizofrénicos en el caso de la primera cara de pares de caras diferentes. Niznikiewicz (Niznikiewicz et al., 2000) encontró que los volúmenes del lóbulo parietal inferior mostraron una asimetría de predominio izquierdo (siendo el izquierdo 7,0% mayor que el derecho) en sujetos controles y una asimetría inversa (siendo izquierdo 6,3% más pequeño que el derecho) en el caso del grupo de pacientes esquizofrénicos. El área angular contó para esta diferencia en la asimetría, siendo el área angular izquierda significativamente mayor (18,7%) que la derecha en sujetos controles, un hallazgo no observado en el grupo de los pacientes esquizofrénicos. Un estudio más extenso de dicha asimetría del área angular mostró una anormalmente invertida asimetría hacia la derecha del grupo de pacientes esquizofrénicos. Niznikiewicz concluyó que los pacientes esquizofrénicos mostraron una asimetría inversa del lóbulo parietal inferior que fue localizada en el área angular, una estructura perteneciente al córtex asociativo heteromodal así como perteneciente a la red semántica-lexical. Como ya se ha explicado antes en el estudio de Cullen (Cullen et al., 2013), ya en la infancia pueden aparecer alteraciones en el volumen y la lateralidad cerebral, que en general sería de predominio izquierdo en dichos pacientes esquizofrénicos.

Como ya explicamos más arriba en los resultados, en la onda N250 todas las diferencias fueron a favor de los sujetos controles y en áreas derechas, tanto en la primera y segunda cara de pares de caras iguales como en la primera cara de pares de caras diferentes. La sola excepción fue el área frontal superior derecha que basculó a favor de los pacientes esquizofrénicos durante la presentación de la primera cara de pares de caras iguales. Por lo tanto hubo una predominancia derecha y a favor de los sujetos controles en estas tres condiciones. Sin embargo, para la última condición, la segunda cara de pares de caras diferentes en N250, la tendencia cambia: efectivamente todas las áreas a favor de los sujetos controles también se presentaron en el hemisferio derecho, dos en áreas frontales derechas y una posterior u occipital derecha pero, por el contrario, la mayoría de áreas que presentaron diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos se localizaron en el hemisferio izquierdo, concretamente en dos áreas occipitales izquierdas y una parietal izquierda. Los pacientes esquizofrénicos también presentaron diferencias a su favor en áreas anteriores o frontales derechas pero hubo un predominio izquierdo general indiscutible en dichos pacientes (Tabla 7).

Como se ha visto a lo largo de esta discusión, los potenciales evocados en los estudios electroencefalográficos presentan un futuro prometedor tanto en el campo de la investigación como en la aplicación práctica en el diagnóstico, tratamiento en colaboración con la farmacología experimental y clínica, clasificación en diferentes subtipos y pronóstico de la esquizofrenia. Incluso guardan un importante papel en la investigación médica en colaboración con el campo de conocimiento de la genética humana. Para ilustrar esta última afirmación cabe nombrar un estudio actual de Rihs (Rihs et al., 2013). Dicho autor, investigando biomarcadores electroencefalográficos en el procesamiento auditivo en la esquizofrenia, mediante un estudio con potenciales evocados, analizó un grupo con un conocido perfil de alto riesgo genético: los pacientes con el síndrome de supresión 22q11.2, que tienen un riesgo del 30% para desarrollar

esquizofrenia durante la edad adulta. En total fueron estudiados 21 pacientes presentando dicho síndrome genético comparados con 17 sujetos controles sanos, emparejados en edad. Los resultados de dicho estudio mostraron que tanto la puerta sensorial como las activaciones hasta el milisegundo 50 (inmediatamente después del establecimiento del estímulo auditivo) fueron preservadas en el síndrome de supresión 22q11, mientras que aparecieron daños en las latencias que correspondían con procesamiento auditivos de más alto orden. A su vez, mientras que el incremento de la activación del córtex cingulado y de la corteza frontal medial pueden reflejar cambios del desarrollo en el síndrome 22q11DS, la reducción de actividad en el córtex auditivo izquierdo podría servir como marcador de desarrollo de esquizofrenia, siempre y cuando se confirmase con protocolos de investigación longitudinales. Por lo tanto dicha alteración en la corteza frontal y en la corteza auditiva izquierda potencialmente podrían predecir el desarrollo de una esquizofrenia futura. Como ya se ha comentado múltiples veces, en los resultados de esta tesis con estímulos visuales y no auditivos, también aparecen múltiples alteraciones en la activación de áreas frontales y temporales, entre otras, en nuestros pacientes esquizofrénicos, sin olvidar su ya nombrada predominancia del hemisferio izquierdo.

Para concluir, las diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos se localizaron principalmente en áreas parietales y frontales izquierdas involucradas en los procesos de atención, algo que podría ser interpretado como un fallo o deficiencia de la memoria de trabajo, característica de la esquizofrenia.

Este hecho podría explicar algunas de las dificultades que presentan los pacientes esquizofrénicos durante el procesamiento cognitivo de caras humanas neutras, que podría requerir un esfuerzo adicional en dichos pacientes en comparación con los sujetos controles.

Todo ello podría explicar el fundamento de algunas dificultades en el establecimiento de relaciones humanas normales en algunos de estos pacientes esquizofrénicos y abre una vía importante de investigación en psiquiatría, pudiendo ser complementaria a otras áreas de investigación en esquizofrenia como pueden ser los campos de la genética y de la farmacología experimental.

## **7. Conclusiones**

### **Primer estudio**

1. Las latencias de las ondas N170, P250 y N250, en sujetos sanos, son similares, no existiendo diferencias significativas entre dichas ondas en función de los pares de imágenes.

2. La onda N170 está asociada con áreas posteriores derechas. Concretamente con áreas temporales derechas en la primera y en la segunda cara de pares de caras iguales, pero además con un área temporal izquierda y un área supramarginal izquierda en el caso de la segunda cara de pares de caras iguales. Sin embargo, en los pares de caras diferentes, en la primera cara, además de localizarse en áreas temporales derechas, migra también hacia áreas parietales, frontales e insulares del hemisferio derecho presentando también tres áreas parietales izquierdas. En la segunda cara de pares de caras diferentes, además de la omnipresente actividad temporal derecha, se comprueba también una actividad rolándica derecha, frontal inferior derecha e insular derecha.

3. La onda P250 está asociada con áreas anteriores izquierdas mayoritariamente, si observamos la segunda cara tanto de pares iguales como diferentes. Concretamente, en la segunda cara de pares iguales, la actividad es exclusivamente izquierda, centrándose en dos áreas parietales izquierdas un área frontal izquierda y también un área temporal izquierda. En la segunda cara de pares diferentes, la actividad se centró en tres áreas parietales izquierdas así como en dos áreas temporales derechas y dos áreas occipitales derechas. Sin embargo, en la

primera cara de pares de caras iguales, la actividad es exclusivamente temporal derecha. Por último, en la primera cara de pares de caras diferentes, además de presentarse en áreas temporales derechas, la actividad migró también hacia áreas frontales y rolándicas derechas.

4. La onda N250, sin embargo, está asociada mayoritariamente con áreas posteriores derechas. Concretamente, en la primera cara de pares de caras iguales, además de presentarse en áreas temporales derechas, migró hacia áreas occipitales inferiores derechas y un área frontal izquierda. En la segunda cara de pares de caras iguales, permaneció localizada en áreas temporales derechas con cierta migración hacia áreas frontales derechas y un área rolándica derecha. Por último, permaneció focalizada en áreas temporales derechas tanto en la primera como en la segunda cara de pares de caras diferentes.

## **Segundo estudio**

1. Las latencias de las ondas N170, P250 y N250 son similares para ambos grupos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes esquizofrénicos y los sujetos controles.

2. Existe una actividad cerebral más difusa en los pacientes esquizofrénicos, los cuales activan más áreas anteriores y del hemisferio izquierdo durante la percepción de caras neutras. Sin embargo, los sujetos controles en general activan más áreas posteriores y del hemisferio derecho.



3. Durante la presentación de la primera cara, en general, existen mayores diferencias en la localización de fuentes a favor de los pacientes esquizofrénicos en la onda N170, tanto en áreas frontales derechas para los pares de caras iguales como en áreas frontales izquierdas para los pares de caras diferentes, así como en la onda P250 en la primera cara de pares de caras diferentes, en áreas frontales izquierdas, parietales izquierdas y occipitales izquierdas. Sin embargo, existen mayores diferencias a favor de los sujetos controles en la onda P250 durante la presentación de la primera cara de pares iguales en áreas frontales derechas y, en la onda N250, durante la presentación tanto de la primera cara de pares iguales en áreas frontales derechas como de la primera cara de pares diferentes en áreas temporales derechas y rolándicas derechas.

4. Durante la presentación de la segunda cara, en general, existen mayores diferencias en la localización de fuentes a favor de los sujetos controles en todas la ondas, N170, P250 y N250, tanto en pares de caras iguales como diferentes, en áreas frontales y parietales bilaterales y en áreas temporales izquierdas y occipitales derechas, con la sola excepción de la segunda cara de pares de caras diferentes en la onda N250, pues en dicha condición hay mayor número de áreas a favor de los pacientes esquizofrénicos en áreas frontales derechas, occipitales izquierdas y parietales izquierdas.

5. En la onda N170, en general existe un mayor número de diferencias en la localización de fuentes, a favor de los pacientes esquizofrénicos tanto en pares de caras iguales como diferentes, en la primera cara en áreas frontales bilaterales y en la segunda cara en áreas parietales izquierdas y frontales izquierdas.

6. En la onda P250, en general existe un mayor número de diferencias en la localización de fuentes a favor de los sujetos controles, tanto en la primera y segunda cara de pares de caras iguales, en áreas frontales derechas y parietales derechas, como en la segunda cara de pares de caras diferentes en áreas parietales izquierdas. Sin embargo hay más diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos en la primera cara de pares de caras diferentes, en áreas frontales izquierdas, parietales izquierdas y occipitales izquierdas.

7. La N250, es la onda que presenta mayor número de diferencias en la localización de fuentes, yendo en su mayoría a favor de los sujetos controles, tanto en la primera y segunda cara de pares de caras iguales como en la primera cara de pares de caras diferentes en áreas frontales derechas, parietales derechas y temporales derechas. Sin embargo hay mayor número de diferencias a favor de los pacientes esquizofrénicos en la segunda cara de pares de caras diferentes en áreas frontales derechas, parietales izquierdas y occipitales izquierdas.

## **7. Conclusions**

### **First Study**

1. The latencies of the N170, P250 and N250 waves, in healthy subjects, are similar, with no significant differences existing among these waves in terms of the pairs of images.

2. Wave N170 is associated with right, posterior areas. Specifically, with right, temporal areas in the first and the second face of pairs of equal faces, but, additionally, with a left temporal area and a left supra-marginal area in the case of the second face of pairs of equal faces. Nevertheless, in the pairs of different faces, in the first face, besides being localized in right temporal areas, it also migrates towards parietal, frontal and insular areas of the right hemisphere, also presenting three left parietal areas. In the second face of pairs of different faces, in addition to the omnipresent right temporal activity, right rolandic, right inferior frontal and right insular activity is also seen.

3. Wave P250 is principally associated with left anterior areas, if we observe the second face of equal pairs as well as of different ones. Specifically, in the second face of equal pairs, activity is exclusively of the left, centering around two left parietal areas, a left frontal area and also a left temporal area. In the second face of different pairs, the activity centered around three left parietal areas as well as in two right temporal areas and two right occipital areas. Nonetheless, in the first face of pairs of equal faces, the activity is exclusively right temporal. Finally, in the first face of pairs of different faces, in addition to presenting itself in right temporal areas, the activity also migrated towards right frontal and rolandic areas.

4. Wave N250, however, is principally associated with right posterior areas. Concretely, in the first face of pairs of equal faces, besides presenting itself in right temporal areas, it migrated towards right inferior occipital areas and a left frontal area. In the second face of pairs of equal faces, it remained localized in right temporal areas with a certain degree of migration towards right frontal areas and a right rolandic area. Finally, it remained focalized in right temporal areas both in the first, as well as in the second face of pairs of different faces.

## **Second Study**

1. The latencies of waves N170, P250 and N250 are similar for both groups, with no statistically significant differences existing between the schizophrenic patients and the control subjects.

2. A more diffuse cerebral activity exists in schizophrenic patients, who activate more anterior areas, and of the left hemisphere, during the perception of neutral faces. Nevertheless, the control subjects, in general, activate more posterior areas, and of the right hemisphere.

3. During the presentation of the first face, in general, greater differences exist in the localization of sources in favor of schizophrenic patients in wave N170, in right frontal areas for the pairs of equal faces as well as in left frontal areas for the pairs of different faces, while in wave P250, in the first face of pairs of different faces, they are in left frontal, left parietal and left occipital areas. Nonetheless, greater differences exist in favor of the control subjects in wave P250 during the presentation of the first face of equal pairs in right frontal areas and, in wave N250, during the presentation of the first face of equal pairs in right frontal areas as well as in the first face of different pairs in right temporal and right rolandic areas.

4. During the presentation of the second face, in general, greater differences exist in the localization of sources in favor of the control subjects in all of the waves, N170, P250 and N250, in pairs of equal faces as well as in different ones, in bilateral frontal and parietal areas and in left temporal areas and right occipitals, with the single exception of the second face of pairs of different faces in the N250 wave, since in this condition there is a greater number of areas in favor of schizophrenic patients in right frontal, left occipital and left parietal areas.

5. In wave N170, in general, a greater number of differences exists in the localization of sources in favor of schizophrenic patients in pairs of equal faces as well as in different ones, in the first face in bilateral frontal areas and in the second face in left parietal and frontal areas.

6. In wave P250, a greater number of differences exists, in general, in the localization of sources in favor of the control subjects, in the first and second face of pairs of equal faces, in the right frontal and parietal areas, as well as in the second face of pairs of different faces in left parietal areas. Nonetheless, there are more differences in favor of the schizophrenic patients in the first face of pairs of different faces in left frontal, parietal and occipital areas.

7. N250 is the wave which presents the greatest number of differences in the localization of sources, in their majority being in favor of control subjects, in the first and second face of pairs of equal faces as well as in the first face of pairs of different faces in right frontal, parietal and temporal areas. Nevertheless, there is a greater number of differences in favor of schizophrenic patients in the second face of pairs of different faces in right frontal, left parietal and occipital areas.

## 8. Referencias bibliográficas

1. Amihai I, Deouell LY, Bentin S. Neural adaptation is related to face repetition irrespective of identity: a reappraisal of the N170 effect. *Exp Brain Res*. 2011 Mar;209(2):193-204.
2. Bachiller A, Poza J, Gómez C, Molina V, Suazo V, Hornero R. A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia. *J Neural Eng*. 2014 Dec 4; 12(1):016007.
3. Barbalat G, Chambon V, Domenech PJ, Ody C, Koechlin E, Franck N, Farrer C. Impaired hierarchical control within the lateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011 Jul 1; 70(1):73-80.
4. Bediou B, Hénaff MA, Bertrand O, Brunelin J, d'Amato T, Saoud M, Krolak-Salmon P. Impaired fronto-temporal processing of emotion in schizophrenia. *Neurophysiol Clin*. 2007 Apr-May; 37(2):77-87.
5. Bleuler, Eugen. Afectividad, sugestibilidad, paranoia. Del original: *Affectivität, Suggestibilität, Paranoia*. Traducción y comentario por el Dr. Bartolomé Llopis. Apéndice, Eugène Minkowski. Publicación. Triacastela, Madrid, 2008. ISBN: 978-84-95840-38-7; CDU: 159.942; CDU: 616.895.75.
6. Bleuler, Eugen. Tratado de psiquiatría. Del original: *Lehrbuch der Psychiatrie*. Traducido de la última edición alemana por José M<sup>a</sup> de Villaverde; con un prólogo de Santiago Ramón y Cajal. Calpe, Madrid, 1924.

7. Caharel S, Bernard C, Thibaut F, Haouzir S, Di Maggio-Clozel C, Allio G, Fouldrin G, Petit M, Lalonde R, Rebaï M. The effects of familiarity and emotional expression on face processing examined by ERPs in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 Sep; 95(1-3):186-96.
8. Caharel S, d'Arripe O, Ramon M, Jacques C, Rossion B. Early adaptation to repeated unfamiliar faces across viewpoint changes in the right hemisphere: evidence from the N170 ERP component. *Neuropsychologia.* 2009 Feb; 47(3):639-43.
9. Campanella S, Hanoteau C, Dépy D, Rossion B, Bruyer R, Crommelinck M, Guérit JM. Right N170 modulation in a face discrimination task: an account for categorical perception of familiar faces. *Psychophysiology.* 2000 Nov; 37(6):796-806.
10. Campanella S, Montedoro C, Streel E, Verbanck P, Rosier V. Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study. *Neurophysiol Clin.* 2006 Mar-Apr; 36(2):71-8.
11. Cavuş I, Reinhart RM, Roach BJ, Gueorguieva R, Teyler TJ, Clapp WC, Ford JM, Krystal JH, Mathalon DH. Impaired visual cortical plasticity in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2012 Mar 15; 71(6):512-20.
12. Cervantes Saavedra, Miguel de. *El ingenioso hidalgo Don Quijote de la Mancha.* Ilustraciones de José Ramón Sánchez; Edición, introducción y notas de Ángel Basanta. Anaya, Madrid, 2015. ISBN: 978-84-678-7136-4.
13. Chen J, Yang L, Zhao J, Li L, Liu G, Ma W, Zhang Y, Wu X, Deng Z, Tuo R. Hemispheric dominance during the mental rotation task in patients with schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2012 Apr; 24(2):76-82.

14. CIE 10: trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico (T.1). Editorial: Meditor S.L, Madrid, 1992. ISBN: 9788487548123.
15. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr.* 1994. 18: 192–205.
16. Cullen AE, De Brito SA, Gregory SL, Murray RM, Williams SC, Hodgins S, Laurens KR. Temporal lobe volume abnormalities precede the prodrome: a study of children presenting antecedents of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013 Nov; 39(6):1318-27.
17. Dante, Alighieri. *La Comedia di Dante / con la noua esposizione di Alessandro Vellutello.* Titulo Uniforme: *La divina Comedia.* Publicación: In Venetia: appresso Francesco Rampazetto, 1564 [(per Francesco Marcolini : ad instantia di Alessandro Vellutello: (1544 mese di Gugno)].
18. Deffke I, Sander T, Heidenreich J, Sommer W, Curio G, Trahms L, Lueschow A. MEG/EEG sources of the 170-ms response to faces are co-localized in the fusiform gyrus. *Neuroimage.* 2007 May 1; 35(4):1495-501.
19. Devinsky O. Delusional misidentifications and duplications: right brain lesions, left brain delusions. *Neurology.* 2009 Jan 6; 72(1):80-7.
20. Díez A, Suazo V, Casado P, Martín-Loeches M, Molina V. Spatial distribution and cognitive correlates of gamma noise power in schizophrenia. *Psychol Med.* 2013 Jun; 43(6):1175-85.
21. Díez A, Suazo V, Casado P, Martín-Loeches M, Perea MV, Molina V. Frontal gamma noise power and cognitive domains in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2014 Jan 30; 221(1):104-13.
22. DSM-V. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-V. American Psychiatric Association. American Psychiatric Publishing. London, England. Washington D.C. Copyright



- 2014, Asociación Americana de Psiquiatría. Traducción: Burg Translations, Inc., Chicago. Experto consultor en la traducción Dr. Ricardo Restrepo. ISBN: 978-0-89042-551-0.
23. Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM (1993) 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference: 1813–181.
24. Ewbank MP, Smith WA, Hancock ER, Andrews TJ. The M170 reflects a viewpoint-dependent representation for both familiar and unfamiliar faces. *Cereb Cortex*. 2008 Feb; 18(2):364-70.
25. Faget-Agius C, Boyer L, Padovani R, Richieri R, Mundler O, Lançon C, Guedj E. Schizophrenia with preserved insight is associated with increased perfusion of the precuneus. *J Psychiatry Neurosci*. 2012 Sep; 37(5):297-304.
26. Ferrarelli F, Sarasso S, Guller Y, Riedner BA, Peterson MJ, Bellesi M, Massimini M, Postle BR, Tononi G. Reduced natural oscillatory frequency of frontal thalamocortical circuits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Aug; 69(8):766-74.
27. Fordham, Frieda. Introducción ala Psicología de Jung. Ediciones Morata, S.A. Fundación de Javier Morata, editor; Madrid, 1920. Título Original de la obra: An Introduction to Jung's Psychology. Pelikan Books A273.
28. Freud, Sigmund. El delirio y los sueños en la «Gradiva» de W. Jensen, y otras obras (1906-1908). Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978. ISBN 978-950-518-585-6.
29. Freud, Sigmund. El yo y el ello, y otras obras (1923-1925). Observaciones sobre la teoría y la práctica de la interpretación de los sueños (1922,1923). Algunas notas adicionales a la interpretación de los sueños en su conjunto (1925). Neurosis y psicosis (1923,1924). El

- sepultamiento del complejo de Edipo (1924). La pérdida de realidad en la neurosis y la psicosis (1924). Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978. ISBN 978-950-518-595-5.
30. Freud, Sigmund. Estudios sobre la histeria (1893-1895). Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978. ISBN 978-950-518-578-8.
31. Freud, Sigmund. La interpretación de los sueños (I) (1900). Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978. ISBN 978-950-518-580-1.
32. Freud, Sigmund. La interpretación de los sueños (II) y Sobre el sueño (1900-1901). Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978. ISBN 978-950-518-581-8.
33. Freud, Sigmund. Más allá del principio de placer, Psicología de las masas y análisis del yo, y otras obras (1920-1922). Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978. ISBN 978-950-518-594-8.
34. Freud, Sigmund. Obras completas de Sigmund Freud. Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978. ISBN 978-950-518-575-7.
35. Freud, Sigmund. Publicaciones prepsicoanalíticas y manuscritos inéditos en vida de Freud (1886-1899). Trabajos sobre hipnosis y sugestión (1888-92). Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978. ISBN 978-950-518-577-1.
36. Freud, Sigmund. Tótem y tabú, y otras obras (1913-1914). Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978. ISBN 978-950-518-589-4.
37. Freud, Sigmund. Trabajos sobre técnica psicoanalítica, y otras obras (1911-1913), “Sobre un caso de paranoia descrito autobio-gráficamente (Caso Schreber)”. Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1978. ISBN 978-950-518-588-7.
38. Gandhi T, Suresh N, Sinha P. EEG responses to facial contrast-chimeras. J Integr Neurosci. 2012 Jun; 11(2):201-11.

39. Gaspar PA, Ruiz S, Zamorano F, Altayó M, Pérez C, Bosman CA, Aboitiz F. P300 amplitude is insensitive to working memory load in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2011 Feb 15; 11:29.
40. Goethe, Johann Wolfgang von. Fausto. Título original: Faust. Traducción y notas, José Roviralta Borrell. 1º Ed. Buenos Aires: Losada, 2005 [i.e. 2013] (Barcelona: Sagrafic). ISBN: 978-950-03-9950-0; CDU: 821.112.2-23"17".
41. Gosling A, Eimer M. An event-related brain potential study of explicit face recognition. *Neuropsychologia*. 2011 Jul; 49(9):2736-45.
42. Hahn AC, Jantzen KJ, Symons LA. Thatcherization impacts the processing of own-race faces more so than other-race faces: an ERP study. *SocNeurosci*. 2012; 7(2):113-25.
43. Harms MP, Wang L, Csernansky JG, Barch DM. Structure-function relationship of working memory activity with hippocampal and prefrontal cortex volumes. *Brain Struct Funct*. 2013 Jan; 218(1):173-86.
44. Haslam, John. Observations on Madness and Melancholy (London, 1809). Arno Press, New York, 1976. ISBN: 0405074328, ISBN-13: 9780405074325.
45. Heisz JJ, Watter S, Shedden JM. Progressive N170 habituation to unattended repeated faces. *Vision Res*. 2006 Jan; 46(1-2):47-56.
46. Hecker, Ewald. Die Physiologie und Psychologie des Lachens und des Komischen. Ein Beitrag zur experimentellen Psychologie für Naturforscher, Philosophen und gebildete Laien. Release Date: November 9, 2008 [EBook #27205]
47. Hu M, Li J, Eyler L, Guo X, Wei Q, Tang J, Liu F, He Z, Li L, Jin H, Liu Z, Wang J, Liu F, Chen H, Zhao J. Decreased left middle temporal gyrus volume in antipsychotic drug-

- naive, first-episode schizophrenia patients and their healthy unaffected siblings. *Schizophr Res.* 2013 Mar; 144(1-3):37-42.
48. Ibáñez A, Gleichgerrcht E, Hurtado E, González R, Haye A, Manes FF. Early Neural Markers of Implicit Attitudes: N170 Modulated by Intergroup and Evaluative Contexts in IAT. *Front Hum Neurosci.* 2010 Oct 19; 4:188.
49. Ibáñez A, Petroni A, Urquina H, Torrente F, Torralva T, Hurtado E, Guex R, Blenkman A, Beltrachini L, Muravchik C, Baez S, Cetkovich M, Sigman M, Lischinsky A, Manes F. Cortical deficits of emotional face processing in adults with ADHD: its relation to social cognition and executive function. *Soc Neurosci.* 2011; 6(5-6):464-81.
50. Ibáñez A, Riveros R, Hurtado E, Gleichgerrcht E, Urquina H, Herrera E, Amoruso L, Reyes MM, Manes F. The face and its emotion: right N170 deficits in structural processing and early emotional discrimination in schizophrenic patients and relatives. *Psychiatry Res.* 2012 Jan 30; 195(1-2):18-26.
51. Ibanez A, Urquina H, Petroni A, Baez S, Lopez V, do Nascimento M, Herrera E, Guex R, Hurtado E, Blenkman A, Beltrachini L, Gelormini C, Sigman M, Lischinsky A, Torralva T, Torrente F, Cetkovich M, Manes F. Neural Processing of Emotional Facial and Semantic Expressions in Euthymic Bipolar Disorder (BD) and Its Association with Theory of Mind (ToM). *PLoS One.* 2012; 7(10):e46877.
52. Itier RJ, Taylor MJ. Inversion and contrast polarity reversal affect both encoding and recognition processes of unfamiliar faces: a repetition study using ERPs. *Neuroimage.* 2002 Feb; 15(2):353-72.
53. Itier RJ, Taylor MJ. Effects of repetition learning on upright, inverted and contrast-reversed face processing using ERPs. *Neuroimage.* 2004 Apr; 21(4):1518-32.

54. Itz ML, Schweinberger SR, Schulz C, Kaufmann JM. Neural correlates of facilitations in face learning by selective caricaturing of facial shape or reflectance. *Neuroimage*. 2014 Nov 15; 102 Pt 2:736-47.
55. Jacques C, d'Arripe O, Rossion B. The time course of the inversion effect during individual face discrimination. *J Vis*. 2007;7(8).
56. Jacques C, Rossion B. The speed of individual face categorization. *Psychol Sci*. 2006 Jun; 17(6):485-92.
57. Jaspers, Karl. Genio y locura. Ensayo de análisis patográfico comparativo sobre Strindberg, Van Gogh, Swedenborg, Holderlin. (Strindberg und van Gogh). Traducción del alemán y prólogo por Agustín Caballero Robredo. Edición: 4ª ed. Publicación: Aguilar, Madrid, 1968. CDU 616.89; CDU 159.972.
58. Jaspers, Karl. Escritos psicopatológicos. Traducción del Dr. Brenio Onetto Bachler. Publicación: Madrid, Gredos, imp. 1977. ISBN: 84-249-2454-1; CDU 616.89.
59. Jaspers, Karl. Psychopathologie générale. Traduit d'après la troisième édition allemande, par A. Kastler et J. Mendousse. Publicación: Presses Universitaires de France, Paris, 1927, 1928.
60. Jung, Carl Gustav. Acerca de la psicología de la religión occidental y de la religión oriental. Traducción Rafael Fernández de Maruri, 2008. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-8164-902-4/ ISBN 978-84-8164-907-9.
61. Jung, Carl Gustav. Aion. Contribuciones al simbolismo del sí-mismo (1951). Traducción Carlos Martín Ramírez, 2011. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-9879-219-5/ ISBN 978-84-9879-220-1.
62. Jung, Carl Gustav. Civilización en transición. Traducción Carlos Martín Ramírez, 2001; 2ª edición 2014. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-8164-405-0/ ISBN 978-84-8164-403-6.

63. Jung, Carl Gustav. Dos escritos sobre psicología analítica. Traducción Rafael Fernández de Maruri, 2007. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-8164-759-4/ ISBN 978-84-8164-760-0.
64. Jung, Carl Gustav. Estudios sobre representaciones alquímicas. Traducción Laura S. Carugati, 2015. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-9879-560-8/ ISBN 978-84-9879-561-5.
65. Jung, Carl Gustav. Freud y el psicoanálisis. Traducción Ángel Reparaz, 2000, 2ª edición 2011. El análisis de los sueños (1909). Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-8164-394-7/ ISBN 978-84-8164-395-4.
66. Jung, Carl Gustav. La dinámica de lo inconsciente. Traducción Dolores Ábalos, 2004; 2ª edición, 2011. De la esencia de los sueños (1945/1948). Psicología analítica y cosmovisión (1928/1931). Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-8164-586-6/ ISBN 978-84-8164-587-3.
67. Jung, Carl Gustav. *Mysterium coniunctionis*: investigación sobre la separación y la unión de los opuestos anímicos en la alquimia (1955-56). Traducción Jacinto Rivera de Rosales y Jorge Navarro Pérez, 2002; 2ª edición 2007. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-8164-512-5/ ISBN 978-84-8164-513-2.
68. Jung, Carl Gustav. La práctica de la psicoterapia: contribuciones al problema de la psicoterapia y a la psicología de la transferencia. El valor terapéutico de la abreacción (1921/1928). La aplicabilidad práctica del análisis de los sueños (1934). La psicología de la transferencia (1946). Traducción Jorge Navarro Pérez, 2006. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-8164-811-9/ ISBN 978-84-8164-812-6.
69. Jung, Carl Gustav. Los arquetipos y lo inconsciente colectivo. Sobre los arquetipos de lo inconsciente colectivo (1934/1954). El concepto de inconsciente colectivo (1936). Sobre el simbolismo del mándala (1938/1950). Mandalas (1995). Traducción Carmen Gauger, 2002;

2ª edición 2010. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-8164-524-8/ ISBN 978-84-8164-525-5.

70. Jung, Carl Gustav. Obra completa de Carl Gustav Jung . Editorial Trotta, Madrid, 1999-. ISBN 978-84-8164-344-2

71. Jung, Carl Gustav. Psicogénesis de las enfermedades mentales: Sobre la psicología de la demencia praecox: un ensayo (1907); El contenido de las psicosis (1908/1914); Sobre la comprensión psicológica de procesos patológicos (1914); Crítica del libro de E. Bleuler (1911); Sobre el significado de lo inconsciente en psicopatología (1914); Sobre el problema de la psicogénesis en las enfermedades mentales (1919); Enfermedad mental y alma ("¿Enfermos mentales curables?") (1928); Sobre la psicogénesis de la esquizofrenia (1939); Consideraciones recientes acerca de la esquizofrenia (1956/1959); La esquizofrenia (1958). Editorial Trotta, Madrid.

72. Jung, Carl Gustav. Psicología y alquimia (1944). Traducción Alberto Luis Bixio, 2005; 2ª edición 2015. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-8164-704-4/ ISBN 978-84-8164-717-4.

73. Jung, Carl Gustav. Símbolos de Transformación- Del original Wandlungen und symbole der libido. Supervisión y notas de Enrique Butelman. Editorial Paidós Barcelona, 1982 ISBN 84-7509-138-5.

74. Jung, Carl Gustav. Símbolos de transformación. Análisis del prelude a una esquizofrenia (1952) Reelaboración del libro Transformaciones y símbolos de la libido (1912). Traducción Rafael Fernández de Maruri, 2012. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-9879-335-2/ ISBN 978-84-9879-336-9.

75. Jung, Carl Gustav. Sobre el fenómeno del espíritu en el arte y en la ciencia. Traducción Cristina García Ohlrich, 1999; 4ª edición 2014. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-8164-300-8/ ISBN 978-84-8164-342-8.

76. Jung, Carl Gustav. Tipos psicológicos. Traducción Rafael Fernández de Maruri, 2013. Editorial Trotta, Madrid. ISBN 978-84-9879-479-3/ ISBN 978-84-9879-480-9.
77. Jung HT, Kim DW, Kim S, Im CH, Lee SH. Reduced source activity of event-related potentials for affective facial pictures in schizophrenia patients. Schizophr Res. 2012 Apr; 136(1-3):150-9.
78. Kant, Immanuel. Ensayo sobre las enfermedades de la cabeza. Del original: Versuch über die Krankheiten des Kopfes. Prefacio de Agustín Béjar Trancón; traducción y notas de Alberto Rábano Gutiérrez y Jacinto Rivera de Rosales. A. Machado Libros, Boadilla del Monte, Madrid, 2009. ISBN: 978-84-7774-653-9.
79. Kahlbaum, Karl Ludwig. Clasificación de las enfermedades psíquicas. Traducción de: Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstörungen. Traductor Reinhard Lamsfub. Publicación D.O.R.S.L., D.L. Madrid, 1995. ISBN: 84-87712-12-6; CDU 616.89 (083.72).
80. Kahlbaum, Karl Ludwig. Klinische Abhandlungen über psychische Krankheiten. I. Heft: Die Katatonie oder das Spannungsirresein, eine klinische Form psychischer Krankheit. Hirschwald, Berlin, 1874.
81. Kahlbaum, Karl Ludwig. Die Katatonie oder Spannungsirresein: eine klinische Form psychischer Krankheit. Arts & Boeve, Nijmegen, 2000. ISBN 90-75341-24-5.
82. Kim DW, Kim HS, Lee SH, Im CH. Positive and negative symptom scores are correlated with activation in different brain regions during facial emotion perception in schizophrenia patients: a voxel-based sLORETA source activity study. Schizophr Res. 2013 Dec; 151(1-3):165-74.



83. Kirihaara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T. Neurophysiological impairment in emotional face processing is associated with low extraversion in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Jun 1; 37(2):270-5.
84. Komater M, Cahn BR, Andel D, Carter OL, Vollenweider FX. The 5-HT<sub>2A/1A</sub> agonist psilocybin disrupts modal object completion associated with visual hallucinations. *Biol Psychiatry*. 2011 Mar 1;69(5):399-406.
85. Koychev I, El-Deredy W, Haenschel C, Deakin JF. Visual information processing deficits as biomarkers of vulnerability to schizophrenia: an event-related potential study in schizotypy. *Neuropsychologia*. 2010 Jun; 48(7):2205-14.
86. Koychev I, Deakin JF, Haenschel C, El-Deredy W. Abnormal neural oscillations in schizotypy during a visual working memory task: support for a deficient top-down network? *Neuropsychologia*. 2011 Aug; 49(10):2866-73.
87. Koychev I, McMullen K, Lees J, Dadhiwala R, Grayson L, Perry C, Schmechtig A, Walters J, Craig KJ, Dawson GR, Dourish CT, Ettinger U, Wilkinson L, Williams S, Deakin JF, Barkus E. A validation of cognitive biomarkers for the early identification of cognitive enhancing agents in schizotypy: a three-center double-blind placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Jul;22(7):469-81.
88. Koychev I, El-Deredy W, Mukherjee T, Haenschel C, Deakin JF. Core dysfunction in schizophrenia: electrophysiology trait biomarkers. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Jul; 126(1):59-71.
89. Kraepelin, Emil. Introducción a la clínica psiquiátrica. Traducción del original: Einführung in die Psychiatrische Klinik. Prólogo de Carlos Castilla del Pino. Nieva, Madrid, 1988. ISBN: 84-7761-007-X; CDU: 616.89.

90. Kraepelin, Emil. La demencia precoz. Editorial Polemos, Buenos Aires, 2008 ISBN 978-987-649-001-6.
91. Kraepelin, Emil. La locura maníaco-depresiva. Título original: Das manisch-depressive. Traducción de M<sup>a</sup> Luisa Vea Soriano y Enric J. Novella Gaya. Edición de Alienistas del Pisuerga; Ergon, Majadahonda, Madrid, 2012. ISBN: 978-84-15351-27-6.
92. Kraepelin, Emil. Ueber geistige Arbeit. Edición 2, durchgeschene Aufl. Publicación: Ant.Kämpfe, Jena, 1897.
93. Lavigne KM, Rapin LA, Metzak PD, Whitman JC, Jung K, Dohen M, Løevenbruck H, Woodward TS. Left-dominant temporal-frontal hypercoupling in schizophrenia patients with hallucinations during speech perception. Schizophr Bull. 2014 Feb 19.
94. Lee SH, Kim EY, Kim S, Bae SM. Event-related potential patterns and gender effects underlying facial affect processing in schizophrenia patients. Neurosci Res. 2010 Jun; 67(2):172-80.
95. Liu J, Harris A, Kanwisher N. Stages of processing in face perception: an MEG study. Nat Neurosci. 2002 Sep; 5(9):910-6.
96. Liu T, Pinheiro A, Zhao Z, Nestor PG, McCarley RW, Niznikiewicz MA. Emotional cues during simultaneous face and voice processing: electrophysiological insights. PLoS One. 2012; 7(2):e31001.
97. López-Ibor, J.J., López-Ibor, M.I., Méndez, M.A., Morón, M.D, Ortiz-Terán, L. Fernández, A. Díaz-Marsá, M., Ortiz, T.: The Perception of Emotion-free Faces in Schizophrenia: A Magneto-Encephalography Study. Schizophrenia Research. 2008 Jan. 98:278-286.
98. López-Ibor Aliño, Juan J. & Valdés Miyar, Manuel (dir.) (2002). DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson.

ISBN 84-458-1087-1. Versión española de la cuarta edición revisada de la obra original en lengua inglesa: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR, primera publicación en Estados Unidos por la American Psychiatric Association, Washington, D.C., y London, Inglaterra. Copyright 2000. ISBN 0-89042-025-4 Edición original.

99. Luo W, Feng W, He W, Wang NY, Luo YJ. Three stages of facial expression processing: ERP study with rapid serial visual presentation. *Neuroimage*. 2010 Jan 15; 49(2):1857-67.
100. Lynn SK, Salisbury DF. Attenuated modulation of the N170 ERP by facial expressions in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci*. 2008 Apr; 39(2):108-11.
101. Martens U, Schweinberger SR, Kiefer M, Burton AM. Masked and unmasked electrophysiological repetition effects of famous faces. *Brain Res*. 2006 Sep 13; 1109(1):146-57.
102. Marzi T, Viggiano MP. Interplay between familiarity and orientation in face processing: an ERP study. *Int J Psychophysiol*. 2007 Sep; 65(3):182-92.
103. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*. 1995. 2: 89–101.
104. McCleery A, Lee J2, Joshi A3, Wynn JK4, Hellemann GS2, Green MF4. Meta-Analysis of Face Processing Event-Related Potentials in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 15; 77(2):116-26.
105. Milivojevic B, Clapp WC, Johnson BW, Corballis MC. Turn that frown upside down: ERP effects of thatcherization of misorientated faces. *Psychophysiology*. 2003 Nov; 40(6):967-78.

106. Missonnier P, Herrmann FR, Zanello A, Badan Bâ M, Curtis L, Canovas D, Chantraine F, Richiardi J, Giannakopoulos P, Merlo MC. Event-related potentials and changes of brain rhythm oscillations during working memory activation in patients with first-episode psychosis. *J Psychiatry Neurosci*. 2012 Feb; 37(2):95-105.
107. Mitsudo T, Kamio Y, Goto Y, Nakashima T, Tobimatsu S. Neural responses in the occipital cortex to unrecognizable faces. *Clin Neurophysiol*. 2011 Apr; 122(4):708-18.
108. Morel, Bénédict Augustin. *Traité des maladies mentales*. Masson, Paris, 1860 (Imprimerie Martinet). ISBN 10: 1293814318; ISBN 13: 9781293814314.
109. Nasr S, Esteky H. A study of N250 event-related brain potential during face and non-face detection tasks. *J Vis*. 2009 May 8;9(5):5.1-14.
110. Niznikiewicz M, Donnino R, McCarley RW, Nestor PG, Iosifescu DV, O'Donnell B, Levitt J, Shenton ME. Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar; 157(3):428-37.
111. Obayashi C, Nakashima T, Onitsuka T, Maekawa T, Hirano Y, Hirano S, Oribe N, Kaneko K, Kanba S, Tobimatsu S. Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 2009 Aug; 120(8):1525-33.
112. OMS (Organización Mundial de la Salud) Centro de prensa. Nota descriptiva n°397 Octubre 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>
113. Onitsuka T, Niznikiewicz MA, Spencer KM, Frumin M, Kuroki N, Lucia LC, Shenton ME, McCarley RW. Functional and structural deficits in brain regions subserving face perception in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006 Mar; 163(3):455-62.

114. Onitsuka T, Spencer KM, Lucia LC, Shenton ME, McCarley RW, Niznikiewicz MA. Abnormal asymmetry of the face n170 repetition effect in male patients with chronic schizophrenia. *Brain Imaging Behav.* 2009 Sep; 3(3):240-5.
115. Ortiz T, Poch J, Santos JM, Requena C, Martínez AM, Ortiz-Terán L, Turrero A, Barcia J, Nogales R, Calvo A, Martínez JM, Córdoba JL, Pascual-Leone A. Recruitment of occipital cortex during sensory substitution training linked to subjective experience of seeing in people with blindness. *PLoS One.* 2011;6(8):e23264
116. Parker SW, Nelson CA; Bucharest Early Intervention Project Core Group. An event-related potential study of the impact of institutional rearing on face recognition. *Dev Psychopathol.* 2005 Summer; 17(3):621-39.
117. Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology.* 1994. 18(1), 49-65.
118. Pascual-Marqui, R.D. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int. J. Bioelectromagn.* 1999. 1, 75–86.
119. Pascual-Marqui, R.D., Esslen, M., Kochi, K., Lehmann, D. Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): review, new comparisons, and new validation. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002; 24 Suppl C: 91-5.
120. Pinel, Philippe. *Tratado médico-filosófico de la enajenación mental o manía.* Del original: *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie* (Richard, Paris, 1800). Prólogo de Marset Campos, Pedro; Introducción a la colección de Manuel Desviat; Nieva, D.L. Madrid, 1988. ISBN: 84-7761-006-1; CDU: 616.89.

121. Premkumar P, Williams SC, Lythgoe D, Andrew C, Kuipers E, Kumari V. Neural processing of criticism and positive comments from relatives in individuals with schizotypal personality traits. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Feb; 14(1):57-70.
122. Preskorn SH, Gawryl M, Dgetluck N, Palfreyman M, Bauer LO, Hilt DC. Normalizing effects of EVP-6124, an  $\alpha$ -7 nicotinic partial agonist, on event-related potentials and cognition: a proof of concept, randomized trial in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Pract*. 2014 Jan; 20(1):12-24.
123. Prieto EA, Caharel S, Henson R, Rossion B. Early (n170/m170) face-sensitivity despite right lateral occipital brain damage in acquired prosopagnosia. *Front Hum Neurosci*. 2011 Dec 5; 5:138.
124. Ramos-Loyo J, González-Garrido AA, Sánchez-Loyo LM, Medina V, Basar-Eroglu C. Event-related potentials and event-related oscillations during identity and facial emotional processing in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*. 2009 Jan; 71(1):84-90.
125. Rihs TA, Tomescu MI, Britz J, Rochas V, Custo A, Schneider M, Debbané M, Eliez S, Michel CM. Altered auditory processing in frontal and left temporal cortex in 22q11.2 deletion syndrome: a group at high genetic risk for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2013 May 30; 212(2):141-9.
126. Rossion B, Joyce CA, Cottrell GW, Tarr MJ. Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *Neuroimage*. 2003 Nov; 20(3):1609-24.
127. Sakihara K, Gunji A, Furushima W, Inagaki M. Event-related oscillations in structural and semantic encoding of faces. *Clin Neurophysiol*. 2012 Feb; 123(2):270-7.

128. Schweinberger SR, Pfutze EM, Sommer W. Repetition priming and associative priming of face recognition: evidence from event-related potentials. *J Exp Psychol Learn.* 1995; 21(3):722–736.
129. Schweinberger SR, Pickering EC, Burton AM, Kaufmann JM. Human brain potential correlates of repetition priming in face and name recognition. *Neuropsychologia.* 2002; 40(12):2057-73.
130. Schweinberger SR, Pickering EC, Jentsch I, Burton AM, Kaufmann JM. Event-related brain potential evidence for a response of inferior temporal cortex to familiar face repetitions. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2002 Nov;14(3):398-409.
131. Seeck M, Grüsser OJ. Category-related components in visual evoked potentials: photographs of faces, persons, flowers and tools as stimuli. *Exp Brain Res.* 1992; 92(2):338-49.
132. Sérieux, Paul/ Capgras Joseph. Las locuras razonantes: el delirio de interpretación (Paul Sérieux y Joseph Capgras). Del original: *Les folies raisonnantes*. Traducción de Ramón Esteban Arnáiz. Edición de Alienistas del Pisuerga. Publicación Ergon, Majadahonda, Madrid, 2007. ISBN: 978-84-8473-624-0; CDU 616.893 CDU 616.895.7.
133. Subramaniam K, Luks TL, Garrett C, Chung C, Fisher M, Nagarajan S, Vinogradov S. Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives long-term functional gains. *Neuroimage.* 2014 Oct 1; 99:281-92.
134. Tempesta D, Stratta P, Marrelli A, Aloisi P, Arnone B, Gasbarri A, Rossi A. Facial emotion recognition in schizophrenia: an event-related potentials study. *Riv Psichiatr.* 2014 Jul-Aug; 49(4):183-6.

135. Thompson P. Perception. Margaret Thatcher: a new illusion. *Perception*. 1980; 9(4):483-4.
136. Tsunoda T, Kanba S, Ueno T, Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, Onitsuka T. Altered face inversion effect and association between face N170 reduction and social dysfunction in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 2012 Sep; 123(9):1762-8.
137. Turetsky BI, Kohler CG, Indersmitten T, Bhati MT, Charbonnier D, Gur RC. Facial emotion recognition in schizophrenia: when and why does it go awry? *Schizophr Res*. 2007 Aug; 94(1-3):253-63.
138. Williams LM, Palmer D, Lidell BJ, Song L, Gordon E. The 'when' and 'where' of perceiving signals of threat versus non-threat. *Neuroimage* 2006 May 15; 31(1):458-67.
139. Wynn JK, Lee J, Horan WP, Green MF. Using event related potentials to explore stages of facial affect recognition deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 Jul; 34(4):679-87.
140. Wynn JK, Jahshan C, Altshuler LL, Glahn DC, Green MF. Event-related potential examination of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med*. 2013 Jan;43(1):109-17.
141. Wölwer W, Brinkmeyer J, Stroth S, Streit M, Bechdorf A, Ruhrmann S, Wagner M, Gaebel W. Neurophysiological correlates of impaired facial affect recognition in individuals at risk for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012 Sep; 38(5):1021-9.
142. Zheng X, Mondloch CJ, Nishimura M, Vida MD, Segalowitz SJ. Telling one face from another: electrocortical correlates of facial characteristics among individual female faces. *Neuropsychologia*. 2011 Oct; 49(12):3254-64.